

計畫編號：MOHW108-CDC-C-315-133125

衛生福利部疾病管制署 108 年度科技研究發展計畫

**速克伏全都治：副作用, 介入成效及
抗藥性產生評估
108 年期末報告**

研 究 報 告

執行機構：疾病管制署慢性傳染病組

計畫主持人：詹珮君

研究人員：黃彥芳、周如文、李品慧、馮琦芳

馮天怡、朱柏威、黃佑捷

執行期間：108 年 1 月 1 日至 108 年 12 月 31 日

* 本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對外研究成果應事先徵求本署同意*

目錄

壹、 摘要.....	4
貳、 前言.....	9
參、 材料與方法.....	15
3.1 研究設計.....	15
3.2 資料收集.....	15
3.3 分析方法.....	18
3.4 樣本數估計.....	19
3.5 分析重點.....	21
肆、 結果.....	22
4.1 目標一 速克伏不良反應監測與比較.....	22
4.2 目標二 速克伏發病率與發病風險.....	41
4.3 目標三 潛伏結核感染治療產生抗藥個案監測.....	52
4.4 討論.....	60
4.4.1 速克伏的安全性和耐受性評估.....	60
4.4.2 嚴重不良反應及對高齡接觸者接受治療造成的影響.....	62
4.4.3 速克伏不良反應與完治後發病的危險因子分析.....	64
4.4.4 治療的有效性與抗藥性的產生.....	65

伍、計畫重要研究成果及具體建議	69
5.1 結論及建議.....	69
5.2 計畫重要研究成果及具體建議.....	70
5.2.1 計畫之新發現或新發明	70
5.2.2 計畫對民眾宣導之成果	72
5.2.3 計畫對醫藥衛生具體的建議	72
陸、參考文獻.....	74
柒、附件一	88

壹、 摘要

臺灣從 2016 年開始推動加入 WHO 2035 結核病消除計畫，朝向世界衛生組織 2050 年根除結核病的目標邁進。全年齡層結核病接觸者的潛伏感染主動篩檢暨治療工作，就成了達成根除計畫執行的重點。2016 年起更引進速克伏處方（三個月的每週一次 isoniazid + rifapentine, 速克伏）縮短治療療程，提供潛伏感染的接觸者另一個選擇。

本計畫分成三年針對三個目標進行，第三年的成果如下：

目標一，2016 年起共有 19921 位曾接受潛伏結核感染治療的個案，高達 67.4% 的個案選擇使用速克伏。接受速克伏治療的潛伏感染者與 9H 因不良反應永久中斷治療 [8.5% (1144/13427) vs. 8.3% (536/6494), $P=0.526$] 比率差異，多變項分析顯示，年齡越大、女性、糖尿病、需定血液透析慢性腎衰竭、慢性肝病、使用類固醇而永久停藥的機會越大。以 2016/4/1 至 2017/06/30 接受 LTBI 治療者，追蹤至 2019/6/30，使用速克伏治療的病人因任何理由永久停藥的風險，顯著地比傳統 9H 治療來得低 [13.1%(1762/13427) vs. 17.4% (1127/6494), $P<0.001$]，且使用速克伏者的治療完成率顯著較高 [86.5% vs. 77.0%, $P<0.001$]。然而兩種治療因副作用永久停藥的原因截然不同，速克伏永久停藥的個案，28% 有發燒的問題（發生率 2.5%），使用 9H 的病人則有 56% 是肝炎的問題（發生率 4.5%）。有 196 位 (1.45%) 因使用速克伏而產生嚴重不良反應，最多為類流感(佔 44%)，發生率為 0.4%，其次為過敏(29% · 0.3%) 及肝炎(10% · 0.09%)。六成的嚴重不良反應可能與 isoniazid 的使用有關，可能不只是 rifapentine 的問題；暈厥發生率估計為萬分之 2~9 位。

目標二，在比較潛伏結核感染治療是否對結核病接觸者有保護力時，為求治療完成至觀察日至少超過 18 個月，我們僅能收集高風險結核病個案於 2016/1/1 至 2017/6/30 確診其 5 歲以上、IGRA 陽性接觸者共 11923 人進行分析。這群接觸者中，40% 以速克伏進行治療、25% 以 9H 進行治療、34% 沒有進行治療。用速克伏進行治療者對比於無治療者，其保護力 18 個

月為 86%(77%-91%, log rank test $p < 0.001$) ; 在排除接受治療前已經有臨床症狀的個案，保護力則提升到 94%(88%-97% , log rank test $p < 0.001$) , 而 9H 於速克伏的成效無顯著差異 (log rank test $p = 0.194$) 。調整了其他變項，觸者性別為男性、指標 Smear 陽性、接觸者本身有慢性肝病或使用類固醇與發病有顯著的關聯性。

目標三，2008/04/1~2019/06/30 期間，共有 209 位曾經接受潛伏結核感染治療的接觸者被通報為結核病個案並且確診，我們利用指標沒有 isoniazid 抗藥的接觸者，估計治療組與未曾治療組的 isoniazid 抗藥，沒有統計上顯著的差異 (0.48/1000 VS. 0.29/1000 , $P = 0.33$) 。其中 144 組 (69%) 指標個案與接觸者皆有菌株，菌株蒐集成功率達 87% ，其中 44.4% 的個案是在治療前發病 (56/126) 。透過菌株基因分型比對，接觸者發病與指標菌株配對相同為 60.7% 。指標沒有 isoniazid 抗藥，但接觸者的菌株有抗藥，可估計因為 9H 治療，新產生 isoniazid 抗藥為 10.9% (8/73) 。速克伏使用後的發病觀察到 27 位，目前尚未觀察到因治療產生的新抗藥。

關鍵詞：結核病、潛伏結核感染全都治、isoniazid、抗藥性、速克伏

Taiwan's strategy for tuberculosis (TB) elimination by 2035 to join World Health Organization (WHO), was launched in 2016 to comply with the WHO's long term policies for eliminating TB by 2050. These goals cannot be achieved if TB contacts of all ages do not receive latent TB infection (LTBI) screening and treatment. In 2016, a weekly 3HP regimen (isoniazid + rifapentine) was introduced. This regimen shortens the course of treatment, providing an alternative treatment choice for infected contacts.

This project has 3 targets and is slated for completion in 3 years. Below, are the results from the third year of this project:

Target 1, for 19921 LTBI patients from 2016 and onward, up to 68.7% chose to receive 3HP. Those who received 3HP suffered less from adverse effects (AEs) leading to permanent discontinuation of treatment compared to those receiving 9H [8.5% (1144/13427) vs. 8.3% (536/6949), P=0.526]. Multi-variate analysis revealed that older patients, females and those with diabetics, on regular hemodialysis due to chronic renal failure, chronic liver diseases, and long-term usage of steroid, had a higher risk of suffering AEs leading to permanent discontinuation of treatment. Among people receiving LTBI treatment during 2016/4/1- 2017/6/30, followed up until 2019/6/30, those receiving 3HP had a lower risk of ceasing treatment for any reason compared to those receiving 9H [13.1% (1762/13427) vs. 17.4% (1127/6949), P<0.001] and had higher treatment completion rates for treatment [86.5% vs. 77.0% · P<0.001]. The most

frequently encountered AEs leading to permanent discontinuation of the two regimens were quite different: for patients with 3HP, 28% discontinued treatment due to fever (2.5% incidence); for patients with 9H, 56% discontinued treatment due to hepatitis (4.5% incidence). One hundred and ninety-six (1.45%) patients with 3HP who met the criteria for severe AEs, namely flu-like illness (44%, 0.4% incidence), hypersensitivity (24%, 0.3% incidence), and hepatotoxicity (10%, 0.09% incidence) permanently discontinued 3HP. Sixty percent of the severe AEs were probably due to isoniazid usage, and might not be due to the use of rifapentine alone; the estimated rate of syncope or near-syncope was 2-9/10000.

Target 2, to compare the protective aspect of LTBI treatment over the prevention of TB contacts from developing tuberculosis, we enrolled those still under observation a 18month after completing LTBI treatment in an analysis program. We collected 11923 contacts aged 5 years and older of positive IGRA with high risk TB index patients diagnosed between 2016/1/1 and 2017/6/30. Among them, 40% received 3HP, 25% received 9H and 34% received no treatment. The effectiveness of 3HP compared to no treatment after 18 months was 86% (77%-91%, log rank test $p < 0.001$). Excluding those who already had TB symptoms before LTBI treatment, 3HP effectiveness was up to 94% (85%-98% · log rank test $p < 0.001$). There was no significant difference of effectiveness between the two regimens (log rank test $p = 0.194$). After adjusting for other covariates,

the risk of developing TB increased was correlated to being male, having an index with smear positivity, having chronic liver diseases or steroid use.

Target 3, 209 contacts who started LTBI treatment from 2008/04/1 to 2019/6/30 subsequently developed active TB. We used contacts excluding those known to have index patients with INH resistance to estimate INH resistance between treatment and non-treatment groups. We found there was no difference between the two groups (0.84/1000 VS. 0.49/1000 · P=0.33). Among them, 114 pairs (69%) had bacteriological evidence from both contacts and corresponding index TB patients. Among these, 87% paired mycobacterium strains were collected to clarify the emergence of treatment-related resistance, while 44.4% (56/126) developed TB before commencement of LTBI treatment. Up to 60.7% were matched within the pairs. We estimated the emergence of 9H treatment-related INH resistance to be 10.9% (8/73) by comparing those matched pairs with non-INH indexed patients and those with contacts who subsequently developed INH resistance. For the 27 who received 3HP and developed TB subsequently, no emerging resistance was observed.

keywords : tuberculosis, LTBI treatment, isoniazid, drug resistance, 3HP

貳、 前言

臺灣從 2016 年開始推動「加入 WHO 2035 結核病消除計畫」，朝向世界衛生組織 2050 年根除結核病 (tuberculosis, TB) 的目標邁進 [1]。結核病高危險群的潛伏感染主動篩檢暨治療工作，就成了達成根除計畫執行的重點 [2]。對於確診為結核病病患之接觸者，已於 2007 年 9 月開始用公務預算提供接觸者檢查至醫療院所檢查及諮詢的費用，因此而提高了接觸者完成檢查的比例。在 2008 年 4 月開始推動傳染性結核病病患之小於 13 歲以下接觸者之潛伏感染主動篩檢暨治療，除公務預算給付外，並輔以都治計畫，針對治療過程策略化提升完成率，進而提高治療所帶來的保護力及減少可能產生的抗藥性 [3]。2012 年 4 月進一步擴大接觸者之潛伏感染主動篩檢暨治療之範圍，延展到 1986/1/1 以後出生的接觸者，若指標個案為確診耐酸性塗片陽性且培養為結核分枝桿菌的指標個案，接觸者為共同居住，校園或密集機構之接觸狀況。2015 年疾病管制署為達成 2035 年消除結核病的目標 [4]，考量我國 2013 年發生率已降至 49.4 例/10 萬人，結核病負擔進步至中度負擔程度之際，應可借鏡美國、日本、新加坡、英國等結核病發生率較低國家執行潛伏結核感染治療之經驗 [2]。WHO 也在 2014 年推出潛伏結核感染指引，建議發生率小於 100/10 萬的國家，應該開始針對結核病高風險族群進行預防性治療 [5]，以期減少潛伏感染的母數，降低未來發病率，故本署於 2015 年推動「潛伏結核感染全都治計畫先驅計畫，邀請 6 (基隆市、新竹市、臺中市、彰化縣、南投縣) +1 (臺東縣) 個縣市共同參與 [2]，進一步將潛伏感染治療，推廣至全年齡層接觸者。2016/3/1 起，不分縣市全國推動「潛伏結核感染全都治計畫」，並於 2016/4/1 起，提供「速克伏」短

程處方，縮短治療期程 [6]。此時，評估和監測新計畫對疾病防治帶來的益處及對臨床醫療及流行病學的影響，顯得格外重要。

接觸者檢查一向是結核病控制手段的一環，但在開發中國家中，往往僅能照顧到已發病個案的管理，沒有更多的人力及資源來做接觸者檢查，就遑論治療了。但世界衛生組織也承認這方面的推動不力，與診斷資源不足非常有關，目前最重要的目標，是推動愛滋病患者若為結核病患之接觸者之預防性 isoniazid 治療。相反的，以歐洲、美國、加拿大為首的已開發國家，由於境內已是結核病低盛行率，對於移民及接觸者或相對高危險群，則採行積極的潛伏感染主動篩檢暨治療 [7]。2014 年 WHO 出版的潛伏結核感染指引指出，第一優先建議執行潛伏結核感染治療的對象：分別是 HIV 感染的同住者、TB 接觸者、正在使用 TNF 治療、洗腎、等候器官移植、矽肺症的病人。其次為監獄受刑人、醫療照護工作者、從 TB 高風險國家境外移入、遊民、藥物濫用者。同時，指引也特別提到，目前並不建議直接無差別的針對糖尿病患、有酗酒、吸菸或體重過輕的人主動提供治療 [5]。本計畫依國內「潛伏結核感染全都治計畫」，以接觸者為評估對象。

近來研發診斷潛伏結核感染的新方法，是利用結核菌特異抗原在體外刺激淋巴球產生丙型干擾素 (*Mycobacterium tuberculosis* specific Interferon- γ)，加以定量來判定是否有潛伏結核感染，應可減少卡介苗及環境中非典型分枝桿菌帶來的偽陽性 [8]。而 WHO 為此在 2015 年針對結核病潛伏感染者公布了執行準則，建議在高收入及中高收入國家，若 TB 發生率少於 100/10 萬的國家，可使用皮膚結核菌素測試(tuberculin skin test, 以下簡稱 TST) 或血中結核菌丙型干擾素測試 (interferone gamma release assay, 以下簡稱 IGRA) 作為潛

伏感染的診斷工具 [5]。然而臺灣環境中非典型結核桿菌近年來日趨增加 [9]，另一項因素是臺灣部分成人（民國 74 年及以前出生世代）於國小六年級曾經補接種卡介苗，均可能干擾 TST 監測潛伏結核感染的效果 [8,10]。在本署 2010 至 2012 年執行的「結核病接觸者追蹤進階二期試辦計畫」先驅計畫發現，如果以 TST 及 IGRA 同時當作診斷工具，雙陽性才提供潛伏結核感染治療，則可以減少近 50%的接觸者執行潛伏感染治療，本計畫追蹤至 2014 年 3 月，單陽性接觸者尚無人發病 [11]。故疾病管制署於 2014 年諮詢專家意見，以 TST 與 IGRA 並行，作為 2015「潛伏結核感染全都治計畫」先驅計畫的診斷潛伏結核感染的篩檢。而目前用來檢測潛伏結核感染的工具，有克肺癆 (QuantiFERON®-TB Gold In-Tube, QFT-GIT) 及 TSPOT-TB，均獲得美國 FDA 認證 [12,13]，也取得本國藥證許可。2016/3/1 起，不分縣市全國推動之「潛伏結核感染全都治計畫」，五歲以下接觸者使用 TST 進行診斷，五歲及以上使用克肺癆進行診斷。

疾病管制署於 2013 至 2015 年執行的潛伏結核感染執行成效計畫，統計 2008 年 4 月至 2011 年 12 月的接觸者資料，印證兒童接觸者發病風險的 predictive score，可以有 84%的預測價值；同時發現完成第一次 TST 且為陽性的青少年及成人結核病個案接觸者，"接受"九個月 isoniazid (9H) 潛伏感染治療比起"沒有接受"治療者，追蹤一年到一年半後，可減少 84%的發病風險，第二年延長追蹤時間至 2012 年的接觸者，也發現同樣的結果。若計算 LTBI 治療的實際成效，可發現每治療 107 名受到感染的接觸者，可比未治療者多防止 1 名 TB 病人的發生。若分 0 至 12 歲、13 至 29 歲及 30 歲以上三年齡層來觀察，曾接受治療在 0 至 12 歲族群的保護力為 86% (70-95)，在 13 至 29 歲及 30 歲以上的保護力則分別為 90% (78-97)

和 73% (36-92) , 三個年齡層每多預防一名 TB 病人發生所需要治療的受感染接觸者分別為 280, 99, 344 , 顯示 LTBI 治療無論在兒童接觸者 , 或是在青少年及成人接觸者 , 都有不錯的效益 [14-16] 。美國疾病管制及預防中心 , 對於三個月的「速克伏」處方進行研究。該多國潛伏感染治療臨床試驗 , 6000 多名受試者分別接受九個月每日 300 mg isoniazid (自行服藥 isoniazid 單方) 、或三個月一周一次 900 mg isoniazid 與 rifapentine 900 mg (都治之複合治療) , 結果有 69% 和 82% 受試者完成治療 [17] 。4.3/1000 和 1.9/1000 的受試者變成結核病人 , 複合治療不比單獨使用 isoniazid 來得差 (non-inferior trial) 。在服藥順從性達 100% 的受試者中 , 只有 2/1000 和 1/1000 變成病人 , 顯見服藥順從性的重要。

對於潛伏感染的治療 , 是否容易引起不良反應 , 一直是臺灣醫界對潛伏感染治療爭議的焦點。使用 isoniazid 治療潛伏結核感染 , 產生肝炎的機會除了與年齡有關 , 肝炎的發生與病人原來是否有肝病 , 如嚴重的酒精性肝炎等有關 [18] 。近期的大規模 isoniazid 用於治療潛伏性感染的臨床追蹤顯示 , 在小心地使用之下 , 只有 0.1~0.15% 的人有肝炎的發生 , 導致肝炎而死亡者約有 0.023% ; 會致死的主因 , 是已經出現肝炎臨床症狀但病人持續服藥所導致 [19] 。臺灣隨著 1985 年新生兒全面施打 B 型肝炎 , 年輕的成人和幼童的 B 型肝炎帶原率已從 9.8% 降至 0.7% [20] 。本署於 2013 年至 2015 年執行之研究也發現 , 共 28,352 位 LTBI 病人進行 9H 治療。在 501 筆不良反應中 , 肝炎及嚴重肝炎 (53%) 為最多導致永遠停藥的不良反應項目 , 而皮膚相關的癢或疹子為第二名 (12%) 。年齡愈大 , 因為任何不良反應而永遠停藥的比例也跟著上升 (trend test, $p < 0.001$) ; 而肝炎 ($n=264$) 在 30 歲以上會有 3-5% 的發生率 , 若為嚴重肝炎 ($n=164$, 即符合美國胸腔暨重症醫學會 , The American Thoracic Society ,

建議的肝炎標準)，則 <10 歲的發生率為 1‰，20 歲達 1%，30 歲以上達 2-3%。檢視所有肝炎住院人數共 15 人 (占肝炎 5.68%；占嚴重肝炎 9.15%) [21]，肝炎發生率高於歐美，但嚴重度沒有增加，故全年齡接觸者推廣潛伏結核感染治療，使用 isoniazid 應該是安全的。對於怎麼追蹤治療中的一般風險潛伏感染者，以及高危險群為確保安全，治療前治療中的監測項目，都已經敘明於結核病診治指引中 [8]。前述速克伏的多國研究亦顯示，在成人治療者，肝炎的發生率較 9H 顯著地下降，但同時也注意到類流感狀的副作用大幅上升 [22]。然而借鏡該研究大幅提升完治率的優點，且美國於 2011 年寫進治療指引，大規模推廣速克伏處方 [23]，故本署於 2016/4/1 起增加提供「速克伏」短程治療處方，供醫療上診治潛伏結核感染之選擇，希望透過此治療期程較短、較少肝炎副作用的新處方選擇，協助傳染性肺結核病之全年齡層接觸者，都能經過檢驗接受治療，以減少接觸者未來的發病。臨床如何正確使用速克伏及如何監視副作用的產生和處理，本署已公佈相關指引供臨床醫師參考 [24]。參考臨床試驗及美國速克伏上市後監測項目，本計劃亦將針對因副作用永久停藥之原因，進行新藥安全性分析及探討。

對於潛伏感染的治療，是否容易引起接受治療個案體內菌株的抗藥性，是國內外學者常討論的議題。雖然過去的研究顯示，isoniazid 潛伏感染治療並沒有明顯地增加後續抗藥性結核病的風險 [25,26]，但都因為研究的樣本太少，資料收集不易，無法完全排除引起抗藥性的可能。活動性結核病發病的狀態下，估計結核菌對於 isoniazid 的抗藥性，約每 10^6 隻細菌，會自然選擇出抗藥性菌株，菌量越大，自然產生抗藥性的機會就會增加 [27]，故治療活動性結核病人，均應同時併用數種抗結核病藥物，避免單一藥物的開立，衍生抗藥性菌株的產生

[28]。在無症狀的潛伏感染者體內，尤其是兒童，菌量相當低，很難達到自然變異成抗藥菌株的狀況 [29]；但如果潛伏感染者已經有症狀或者症狀不明顯，臨床醫師沒有辨識出來，此時投予 isoniazid 潛伏感染治療，就有可能篩選出抗藥性菌株，治療失敗。目前可治療結核病的藥物不只 isoniazid 一種，一旦 isoniazid 抗藥，使用其他三種一線藥還是可以在六到九個月完成治療。即使在 HIV 及結核病高盛行率的南非，使用 isoniazid 的潛伏感染治療，也沒有增加社區的 isoniazid 抗藥盛行率 [30]。速克伏的部分，資料較少，前述多中心速克伏研究顯示，在 20 位有菌株可比對的結核病發病受試者中，兩株 isoniazid 抗藥菌株來自 isoniazid 組 (2/3745)，換算起來約 0.5/1000。一株 rifampin 抗藥菌株則來自於複方組 (1/3986)，治療過程有中斷情況。跟治療相關的抗藥性產生，在政策擴張的同時，是需要被監測的項目，本計劃將回饋持續監測的資料給臨床醫療端。

故本計畫預計將對於 2016/1/1 至 2019/06/30 凡接受速克伏為潛伏結核感染治療的個案，為研究對象，整理治療永久中斷的原因和治療產生的副作用，並與九個月的 isoniazid(9H) 治療個案作比較。2016/1/1 至 2017/06/30 確診個案的五歲及以上接觸者且完成丙型干擾素釋放檢驗結果為陽性的潛伏結核感染個案，為研究對象，比較接受速克伏、isoniazid 作為潛伏結核感染治療，與未接受任何治療之個案，發病率是否有所不同。並持續針對 2008/4/1 至 2019/6/30 接受治療的潛伏結核感染者，於研究期間發病的個案，取得個案及原指標個案發病之菌株，確認是否產生 isoniazid 或 rifampin (RMP) 的抗藥性。

參、 材料與方法

3.1 研究設計

本研究分為三個部分，皆為世代追蹤研究：

1. 監測接受速克伏為潛伏結核感染治療之個案，永久中斷治療原因與治療產生之副作用，並與九個月的 isoniazid 治療個案作比較。
2. 確診個案的五歲及以上接觸者且完成丙型干擾素釋放檢驗結果為陽性的潛伏結核感染個案，為研究對象，比較接受速克伏、isoniazid 作為潛伏結核感染治療，與未接受任何治療之個案，發病率是否有所不同。
3. 對於接受治療的潛伏結核感染者，於研究期間發病的個案，取得接觸者及原指標個案之菌株，確認是否產生抗藥性。

3.2 資料收集

此計畫分為三個部分，接觸者世代追蹤的研究對象分別為：

1. 自 2016/4/1 起凡接受速克伏為潛伏結核感染治療的個案，整理治療永久中斷的原因和治療產生的副作用。並整理 2008 年之後使用九個月 Isoniazid 之世代，進行永久中斷的原因和治療產生的副作用之比較。
2. 自 2016/1/1 起到 2017/06/30，由中央傳染病追蹤管理中，在這段時間登記且確診個案的接觸者。
 - 有接受接觸者追蹤並執行 QFT-GIT 的五歲以上接觸者。

- 其指標個案必須為 2016 年之後發病並確診之肺結核病患，銷案原因非排除之個案。

我們同時收集接觸者胸部 X 光片篩檢結果，以及是否開始接受潛伏性感染治療之資料。

追蹤過程中，若已有資料不完整，邏輯不符合，由研究人員及助理協助資料的完整性，以利後續分析。

- 接觸者發病資料，發病病歷每年度分兩次收集，第一次收集時間為 4 月(期中報告) 及第二次收集時間為 7 月 (期末報告)(本計畫預計執行三年)，世代之最後一名接受評估的接觸者，完成 24 個月追蹤 (期末報告)；若為 LTBI 治療者，於當年度期末報告應至少已經於停止治療追蹤 12 個月。

- 2017 年 (第一年) 將「2010-2012 結核病接觸者進階二期試辦計畫」外部資料庫的 IGRA 資料完整鍵入中央傳染病追蹤管理系統中。

- 2018 年 (第二年) 4 月下載 2016 年接觸者資料，對於 QFT-GIT 陽性者分析其有接受潛伏結核感染治療，與未接受治療之個案發病率是否有所不同。並初步分析 2016 年接觸者執行 QFT-GIT 的成果與 LTBI 治療加入比率。

- 2019 年 (第三年) 4 月下載 2016 年 1 月至 2017 年 6 月接觸者資料，對於 QFT-GIT 陽性者分析其有接受潛伏結核感染治療，與未接受治療之個案發病率是否有所不同。

3. 自 2008/4/1 起到 2019/6/30，由中央傳染病通報系統中，在這段時間登記

- 其指標個案必須為 2008 年之後發病，並確診之具傳染性肺結核病患，銷案原因非排除之個案。

- 發病菌株取得：曾接受過潛伏結核感染治療，接觸者及其指標的菌株，儘可能取得，經實驗室確認基因型別 [31]及藥物敏感性測試結果 [32]。由於個案菌株超過兩年往醫療院所不再儲存，故配對是否能夠完整，需視情況而定。若可行，會儘量將之指標個案菌株，進行前瞻性的收集。

4. 將 1、2(合併第 3 項)項之資料至衛生福利部衛生福利資料科學中心勾稽健保資料以調整人口學與共因子對不良反應發生及發病的影響，檔案名稱依序為：速克伏計畫不良反應(筆數：7,723)、速克伏計畫接觸者發病(筆數：1,117,279)。該檔案資料來源為 2008 年至 2016 年疾病管制署中央傳染病追蹤系統通報個案，資料包含指標個案通報日期、確診日期、銷案原因與日期、痰塗片結果、痰培養結果、抗藥結果；接觸者身分證字號(勾稽健保資料庫用)、通報日期、X 光日期與結果、皮膚結核菌素測驗結果、丙型干擾素釋放試驗結果；潛伏結核感染治療開始日期、使用處方、都治狀況、銷案原因；接觸者轉個案通報日期、確診日期、銷案原因與日期、痰塗片結果、痰培養結果、抗藥結果。利用衛生福利部衛生福利資料科學中心健保資料庫，疾管署研究人員親持加密之資料攜入後，勾稽 2003 至 2016 年全民健保處方及治療明細檔門急診(Health-01)、全民健保處方及治療明細檔住院(Health-02)、全民健保處方及治療醫令明細檔門急診(Health-04)、全民健保處方及治療醫令明細檔住院(Health-05)、全民健保承保檔(Health-07)、死因統計檔(Health-10)、評鑑等級檔(Health-11)，及癌症登記年報檔(Health-45)，以瞭解合併如：器官移植術後、慢性腎衰竭合併透析及糖尿病或各類型癌症等風險因子對潛伏結核感染治療過程中產生不良反應或結核病接觸者轉個案之影響。該中心之健保署資料也將以同

一 Hash function 將身分證字號進行編碼，然後再將兩資料檔已編碼後之身分證字號進行連結，連結後將該編碼欄位及其他可識別之資料刪除或轉換。連結後的資料將只存於加值應用協作中心一台電腦。須由疾管署研究人員經身分核對及登記，且不得攜帶行動電話或任何儲存裝置始得進入該中心作業區進行分析。分析後不得攜出原始資料，僅以次級資料攜出，且不得攜出兩筆以下之資料。

5. 本研究所收集之資料將以遵循以下原則：

- 結核病患者的身分證字號或護照號碼將進行編碼，以流水編號取代，其他可識別之資料（如姓名、病歷號碼等）也將予以刪除或轉換。
- 公衛端所提供之個案管理卡影印本或病歷由計畫主持人專責保管，置於個人辦公室內加鎖的資料櫃中。
- 若有必要前往醫院抄取病歷資料，則病歷應由專人至各醫院抄取所需資料，不攜帶出醫院；若需各醫院配合寄送病歷影本者，皆發公文請醫院協助，紙本文件亦由計畫主持人專責保管，置於個人辦公室內加鎖的資料櫃中。
- 所得之明細資料只存於一台個人電腦中，該電腦需輸入密碼才能使用。
- 使用防毒軟體並時時更新防毒軟體與進行電腦掃毒。
- 存放個案資料的檔案夾皆進行加密處理。

3.3 分析方法

本研究所收集的資料均是利用病歷回顧、資料庫連結等方式取得，並未因進行本研究而

改變原本病患的診斷、治療、追蹤。

1. 針對潛伏結核感染治療之中斷原因及副作用分析，在比較分析上會使用多變項分析，來控制可能造成影響的變項。因速克伏於 2016 年才開始使用，而使用 9 個月 Isoniazid 的世代則由 2008 年開始，兩個組別適用的對象跟著政策會有差異，我們在比較分析上會使用多變項分析，來控制可能造成影響的變項。
2. 針對接觸者發病之指標及接觸者，進行敘述性統計分析。針對潛伏結核感染者，依照其接受潛伏結核感染治療與否，追蹤發病率，進行 Poisson 分析；多變項分析則以 Cox regression analysis 來進行。使用的變項可依指標個案的人口學基本資料，接觸者依 QFT-FIT 結果、年齡、是否加入潛伏性感染治療、是否以都治關懷協助給藥、是否完成潛伏性感染治療等進行分析。速克伏與 9H 進行比較時，會將指標個案的抗藥狀況、納入都治與否，納入控制變項，以減少比較上的偏誤。另外，因速克伏於 2016 年才開始使用，而使用 9H 的世代則由 2008 年開始，兩個組別追蹤時間的長短不一，會使用分層分析或者存活分析來處理。
3. 接觸者進行潛伏感染治療後發病，將分析接觸者及其指標個案的菌株，是否為同一基因型，若確定為同一基因型，則就藥物敏感性測試結果分析 isoniazid 或 rifampin 抗藥的比例。

3.4 樣本數估計

1. 永久中斷的原因和治療產生的副作用：觀察性敘述性研究，故無樣本數估計的需要。

2. 五歲及以上的接觸者世代，依文獻推估，由於接觸者都是最近暴露過結核菌的狀況，故將接觸者視為最近感染，預期在兩年內發病的機會約為 5% [33]，藥物保護不發病的效果，十二個月的 isoniazid 為 55-83%，九個月估計 68% [34]。由台灣過去世代研究得知 [35,36]，合理的發病率估計應介於 0.8-2%之間，且治療完成率可能在 60-90%之間，治療保護力則是在 70-90%之間，參考前期研究，假設發病率 1%，完成治療與不治療比例約為 3:2，治療完成率 70%，保護力 80%，以 $\alpha=0.05$ ， $\text{power}=80\%$ ，來計算樣本數，則治療組需 2481，非治療組 1654，總樣本數為 4135。目前收案至指標個案確診在 2017/6/30 以前，已有樣本 11815 人，其中治療組 8623 人，非治療組 3192 人。另由 107 年期中報告顯示指標個案確診在 2016/1/1~2016/3/31，其接觸者治療組 561 人，非治療組 751 人，觀察至 2018/3/30，發病率分別為 0.36%、2.93%，假設 $\alpha=0.05$ 則 $\text{power}=93.1\%$ 。
3. 在研究期間 (2008/4/1 起到 2019/6/30)，估計約 57,000 位曝露過預防性投藥或接受治療，但再變成病人的發生數甚少，依照上述文獻，治療失敗約 10-30%，發病率因為治療由 1%下降到 0.1-0.3%，約有 57-171 位曝露過預防性投藥或接受治療後，再變成病人的可能，2017 年起，依照以下規則進行收集：
- 開始執行 LTBI 治療(2008/4/1 至今)之歷年菌株，經檢視符合 LTBI 治療後發病者，若對應之指標個案菌株，兩者均存在者，全數調回分析。
 - 完成 9 個月 LTBI 療程後發病之菌株配對，是此研究之關鍵對象，為達到有效樣本，本計畫未來會陸續盡可能收載關鍵對象之所有發生的檢體。

3.5 分析重點

1. 監測速克伏副作用與 isoniazid 之差異

接受速克伏為潛伏結核感染治療之個案，永久中斷治療原因與治療產生之副作用，並與九個月的 isoniazid 治療個案作比較。

2. 有無接受潛伏感染治療之十八個月預後

本計畫所稱之 18 個月預後，係以確診結核病個案，其接觸者 QFT-GIT 為陽性，完整接受治療潛伏性感染治療之個案，與完全未接受過治療者進行比較，評估治療有效性。針對 QFT-GIT 陽性，依政策未執行潛伏結核感染治療，世代追蹤確認其發病率及樣態。

3. 曝露過預防性投藥或接受治療後產生之抗藥性菌株

接觸者發病後，分析接觸者及其指標個案的菌株，是否為同一基因型，進行是否接受過潛伏結核感染治療的分層分析；若確定為同一基因型，則就藥物敏感性測試結果分析 isoniazid 或 rifampin 抗藥的比例。

肆、 結果

4.1 目標一 速克伏不良反應監測與比較

我們針對 2016/4/1 至 2019/03/31 接受速克伏 (3HP) 或傳統 9H 治療，年齡在 12 歲及以上的 20,755 位潛伏結核感染者(政策對象)進行不良反應的監測及的分析，追蹤到 2019 年 9 月份。

在 20,755 位清楚知道接受潛伏結核感染治療項目的個案中，13,427(64.7%)使用速克伏，6,494(31.3%)使用 isoniazid (9H)，表 1-1 顯示接受治療的接觸者中，由於政策關係，九成以上的接觸者，為指標個案痰塗片陽性且痰培養為結核菌的接觸者(18,172,91.2%)，在使用速克伏的接觸者其指標個案痰塗片陽性且痰培養為結核菌比例較 9H 的接觸者來得高 (91.8% vs. 90.0%, $P<0.001$)；男性比女生較願意使用速克伏處方 (68.7% vs. 66.0%, $P<0.001$)；65 歲以下較 65 歲及以上，有較多機會選擇速克伏處方(71.7% vs. 51.5%, $P<0.001$)；因為治療較短，速克伏成功完成治療的比例當然高出許多 (86.5% vs. 77.7%)，雖速克伏尚有 0.1%、9H 尚有 3.1%未銷案，但兩者已有明顯的差距。從客戶意向來分析，將各年齡層使用速克伏或 9H 處方的比例繪於圖 1-1，可見 12 到 74 歲年齡層的接觸者，都是比較傾向選擇速克伏的。我們進一步用分層分析來看，即使控制性別之後，12-74 歲的族群，仍傾向選擇速克伏 ($P<0.001$, CMH method)，如表 1-2。然而可以看到除了 12-17 歲、85 歲以上，女性較男性較常選擇速克伏外，其他年齡層都是男性較女性願意選擇速克伏。

表 1-1. 接受潛伏結核感染治療的接觸者，依照其使用速克伏或者 isoniazid 處方進行指

標個案傳染性與接觸者本身年齡等特質的分析

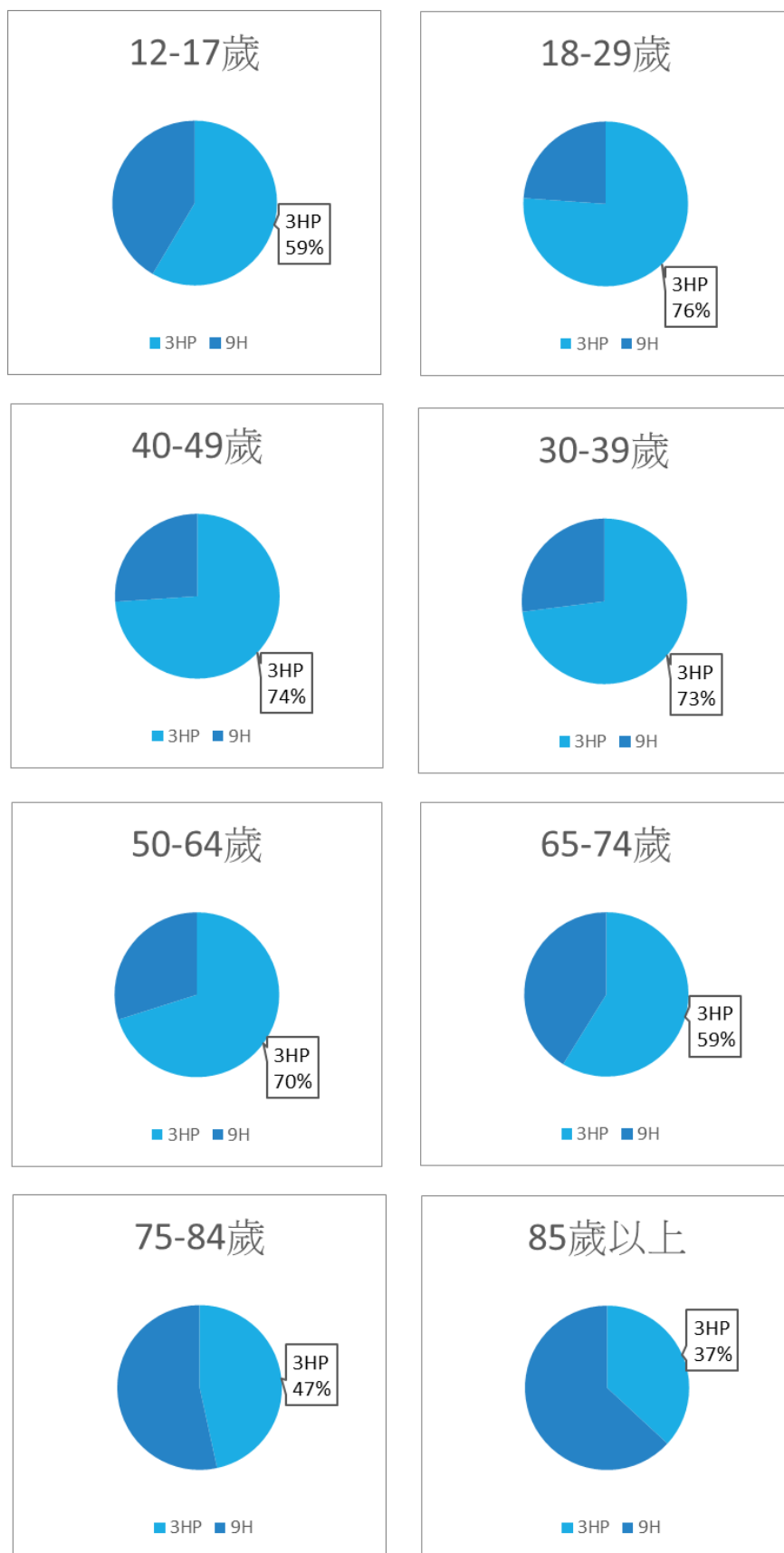
	總數		3HP		9H		p_value
	n	%	n	%	n	%	
全部	19921		13427	67.4	6494	32.6	
指標個案傳染性							<.001
無法判定	413	2.1	216	1.6	197	3.0	
S(-)且C(-)	274	1.4	188	1.4	86	1.3	
S(-)C(MTB)	1062	5.3	698	5.2	364	5.6	
S(+)C(MTB)	18172	91.2	12325	91.8	5847	90.0	
性別							<.001
男	9945	49.9	6837	50.9	3108	47.9	
女	9976	50.1	6590	49.1	3386	52.1	
年齡分層							<.001
12-17歲	692	3.5	405	3.0	287	4.4	
18-29歲	2349	11.8	1788	13.3	561	8.6	
30-39歲	2683	13.5	1958	14.6	725	11.2	
40-49歲	3225	16.2	2384	17.8	841	13.0	
50-64歲	6657	33.4	4668	34.8	1989	30.6	
65-74歲	2242	11.3	1319	9.8	923	14.2	
75-84歲	1449	7.3	675	5.0	774	11.9	
85歲以上	624	3.1	230	1.7	394	6.1	
銷案原因							<.001
完成治療	16612	83.4	11610	86.5	5002	77.0	
中斷治療	2889	14.5	1762	13.1	1127	17.4	
治療中死亡	172	0.9	30	0.2	142	2.2	
轉出	37	0.2	16	0.1	21	0.3	
未銷案	211	1.1	9	0.1	202	3.1	

註: 此時間區間內另有 834 位接觸者因對 isoniazid 抗藥或其他原因而使用 4 個月的 rifampin 進行治療，非本計畫關注對象，暫不分析討論。但由於日益重要，預計將於 2020 年開始的多年期計畫分析之。

表 1-2. 不同年齡層男女選用處方偏好

Controlling for gender CMH p<0.001	男			女		
	3HP(%)	9H	合計	3HP(%)	9H	合計
總計	6837(69)	3108	9945	6590(66)	3386	9976
12-17歲	214(56)	170	384	191(62)	117	308
18-29歲	990(78)	281	1271	798(74)	280	1078
30-39歲	958(75)	326	1284	1000(71)	399	1399
40-49歲	1226(74)	423	1649	1158(73)	418	1576
50-64歲	2418(71)	1000	3418	2250(69)	989	3239
65-74歲	623(61)	403	1026	696(57)	520	1216
75-84歲	292(49)	306	598	383(45)	468	851
85歲以上	116(36)	199	315	114(37)	195	309

圖 1-1. 不同年齡層使用速克伏與 9H 的比例



進一步分析了從推廣政策以來三個年度，速克伏處方的接受度比例由 2016 年的 54% 上升到 2017 年的 70%，在 2018 年達到 74%；在不同年齡層，對於處方的接受度比例，除了 12-17 歲在 2017-2018 年有下降之外，所有年齡分層的感染者，接受速克伏當作處方的比率，都是逐年上升，連使用率相對偏低的 65 歲~84 歲兩個族群，都從 2016 年小於 50% 的使用率，分別上升到 2018 年的 63% 和 57%。顯見即使有一定比例的類流感症狀讓人不舒服，但越來越多民眾寧可選擇短程處方。有趣的是，一向最令人詬病在高齡層次帶來較多藥物藥物交互作用的問題，但在 85 歲以上的年齡層，居然也從 2016 年的 29% 上升到 2018 年 42% 的使用率。值得我們去追蹤不同年齡層的因不良反應永久停藥的機會是否也增加。

表 1-3. 各年度不同年齡層使用速克伏與 9H 的比例

	2016				2017				2018			
	3HP	3HP	9H	9H	3HP	3HP	9H	9H	3HP	3HP	9H	9H
12-17歲	118	51%	112	49%	154	68%	72	32%	109	56%	85	44%
18-29歲	408	58%	293	42%	611	81%	148	19%	628	86%	103	14%
30-39歲	403	57%	302	43%	676	76%	219	24%	744	81%	175	19%
40-49歲	522	63%	313	37%	867	74%	303	26%	831	82%	187	18%
50-64歲	868	56%	694	44%	1778	73%	671	27%	1696	76%	533	24%
65-74歲	253	47%	282	53%	470	61%	295	39%	491	63%	290	37%
75-84歲	107	30%	250	70%	226	47%	257	53%	283	57%	215	43%
85歲以上	45	29%	112	71%	62	33%	126	67%	103	42%	140	58%
合計	2724	54%	2358	46%	4844	70%	2091	30%	4885	74%	1728	26%

表 1-4 顯示所有曾經接受潛伏結核感染治療的 19,921 位感染者中，以速克伏或者 isoniazid 處方，造成治療永久中斷原因的比較。整體來說，接受速克伏治療與 9H 的潛伏感染者發生不良反應而永久中斷治療的比率無顯著差異[8.5% (1144/13427) vs. 8.3% (536/6494), P=0.526]，而速克伏治療的病人因任何理由永久停藥的風險，則顯著地比傳統 9H 治療來得低 [13.1%(1762/13427) vs. 17.4% (1127/6494),P<0.001]。

表 1-4. 所有曾經潛伏結核感染治療但永久中斷的原因整理，依照其使用速克伏或者 isoniazid 處方來進行中斷原因的比較

	總數	3HP		9H	
	n(%)	n(%)	比率 n/13427(%)	n(%)	比率 n/6494(%)
總數	19921	13427		6494	
中斷原因	2889(100)	1762(100)		1127(100)	
指標個案排除診斷	9(0.3)	0(0)	0.00	9(0.8)	0.14
指標個案抗藥	201(7.0)	119(6.8)	0.89	82(7.3)	1.26
指標個案無細菌學證據	48(1.7)	16(0.9)	0.12	32(2.8)	0.49
接觸者確診	23(0.8)	11(0.6)	0.08	12(1.1)	0.18
不良反應停藥	1680(58.2)	1144(64.9)	8.52	536(47.6)	8.25
拒絕	607(21.0)	304(17.3)	2.26	303(26.9)	4.67
其他	302(10.5)	159(9.0)	1.18	143(12.7)	2.20
失落	19(0.7)	9(0.5)	0.07	10(0.9)	0.15

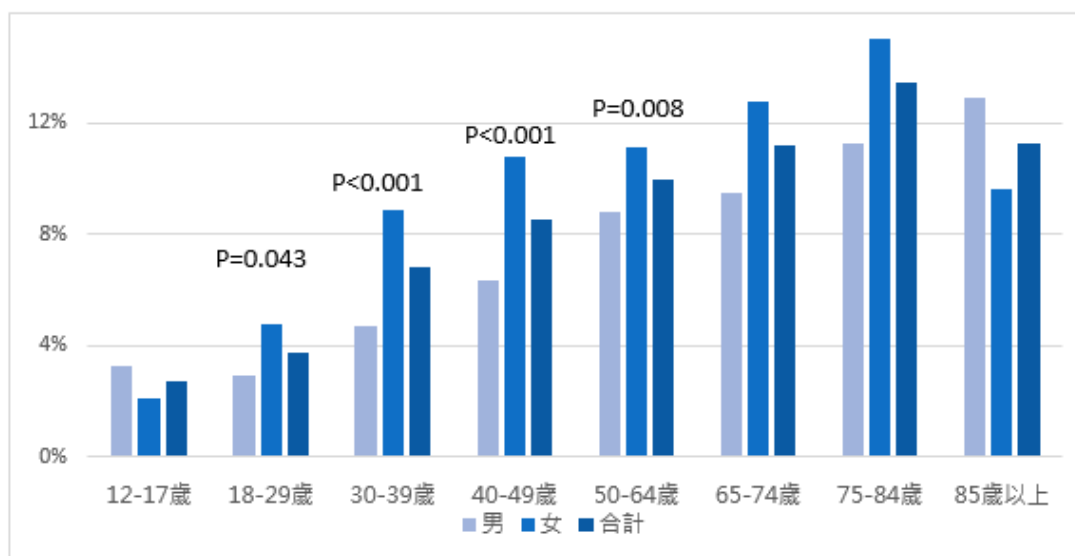
若依不同年度來看不良反應永久中斷治療，2016、2017、2018 皆無顯著差異。（詳細數字如表 1-5）。

表 1-5. 使用速克伏或 isoniazid 處方隨計畫推動之不良反應發生比率分年比較

		3HP	Total	%	9H	Total	%	P
不良反應 永久中斷 治療	2018	422	4885	8.6%	160	1728	9.3%	0.433
	2017	431	4844	8.9%	183	2091	8.8%	0.844
	2016	216	2724	7.9%	178	2358	7.5%	0.612
	3年合計	1069	12453	8.6%	521	6177	8.4%	0.731

使用速克伏因為不良反應而永久停藥的風險似乎與性別年齡層有關，女性較男性較常遇到因為不良反應而永久停藥的狀況 (10% vs 7%, $p < 0.001$)；且在 18-64 歲組達到統計顯著的差異 (圖 1-2)。

圖 1-2. 使用速克伏發生不良反應年齡層及性別比率



觀察不良反應造成永久停藥的危險因子(如表 1-6)，透過多變相分析顯示，年齡越大因為不良反應而永久停藥的機會越多，女性產生不良反應的風險比男性顯著的高。透過勾稽健保資料庫觀察此群接觸者的共病情況，可以發現糖尿病、需定血液透析慢性腎衰竭、慢性肝病、使用類固醇等共病接觸者皆較非共病接觸者有更高的風險發生不良反應。原本依照委員建議，探討都治與否是否影響不良反應發生率，由於台灣的都治比例很高，不論是速克伏 (99.5%) 或者 9H (96%) 都較難針對此議題進行探討。

表 1-6.發生不良反應而造成永久中斷的危險因子

Risk of adverse effects leading to permanently discontinuation of treatment				Univariate regression		Multivariate regression	
變數				Relative risk (95% CI)		Adjusted relative risk (95% CI)	
年齡	65歲以上	335/3348	10.0%	3.87	(3.01~4.97)		
	30-64歲	796/9993	8.0%	3.013	(2.38~3.81)		
	5-29歲	79/2829	2.8%	1			
山地鄉	非山地鄉	1112/14736	7.5%	1.07	(0.87~1.33)	1.24	(1.00~1.55)
	山地鄉	98/1434	6.8%	1			
性別	女	689/8084	8.4%	1.32	(1.18~1.49)	1.35	(1.19~1.51)
	男	527/8086	6.5%	1		1	
慢性肝病	是	29/166	17.5%	2.89	(1.93~4.33)	2.60	(1.71~3.93)
	否	1181/16004	7.4%	1		1	
慢性腎衰竭	是	61/377	16.2%	2.68	(2.02~3.55)	2.38	(1.77~3.19)
	否	1149/15793	7.3%	1		1	
使用類固醇	是	238/2420	9.8%	1.54	(1.33~1.78)	1.47	(1.26~1.72)
	否	972/13750	7.1%	1		1	
糖尿病	是	299/3451	8.7%	1.36	(1.19~1.56)	1.19	(1.03~1.37)
	否	911/12719	7.2%	1		1	
全身性自體	是	7/111	6.3%	0.87	(0.40~1.87)	0.568	(0.25~1.31)
	否	1203/16059	7.5%	1		1	
癌症	是	45/604	7.5%	1.09	(0.79~1.78)	0.87	(0.63~1.19)
	否	1165/15566	7.5%	1		1	
胃切除及空腸迴腸手術	是	4/43	9.3%	1.35	(0.48~3.77)	1.31	(0.46~3.72)
	否	1206/16127	7.5%	1		1	
其他免疫製	是	26/314	8.3%	1.21	(0.80~1.81)	1.06	(0.68~1.66)
	否	1184/15856	7.5%	1		1	
HIV確診者	是	3/66	4.5%	0.64	(0.20~2.04)	0.74	(0.23~2.37)
	否	1207/16104	7.5%	1		1	

資料來源：衛生福利資料科學中心

對於病人治療的結果比較，以 2016/4/1 至 2018/06/30 接受 LTBI 治療，追蹤至 2019/4/30，已排除不需治療的個案(指標個案排除診斷、指標個案抗藥、指標個案無細菌學證據、接觸者確診)，並有足夠的時間追蹤確保所有個案 (尤其是 9H)皆完成銷案，其結果如表 1-7，速克伏的不良反應的風險與 9H 無顯著差異 [8.8% (856/9,703) vs. 8.3% (424/5,138), P=0.239]，而使用速克伏治療的病人因任何理由永久停藥的風險，則顯著地比傳統 9H 治療來得低[13.0%(1266/9,703) vs. 18.0% (924/5,138),P<0.001]，使用速克伏者的治療完成率顯著較高[87.0% vs. 82.0%，P<0.001]。使用速克伏因副作用停藥的 856 人中，共 541 永久停藥，另有 315 人依醫師建議改使用 9H 處方，其中 188 人(60%)改用 9H 後完成治療、118 人(37%)改用 9H 後依然因副作用停藥、5 人改 9H 後拒絕用藥、4 人改 9H 後因其他原因停藥。

較此計畫執行三年來各時間區間速克伏與 9H 的因任何原因停藥的比率(如表 1-8)可發現，速克伏的停藥比率在 2016~2018 皆顯著的低於 9H，但可以觀察到速克伏的停藥比例隨著政策推動年份，停藥比例有些微下降的趨勢，而 9H 則是些微上升，可見合作醫師或者民眾，對接受短期處方的信心增加，有更多有決心要完成治療的民眾使用速克伏並且減少永久停藥，對於幫助接觸者完成治療明顯有助益，降低接觸者對於治療的抗拒心態的門檻。

表 1-7. 2016/4/1~2018/6/30 間接受潛伏結核感染治療的接觸者，依照其使用速克伏或者

isoniazid 處方進行接觸者年齡等特質的分析(排除不應治療者)

	總數		3HP		9H		p_value
	n	%	n	%	n	%	
全部	14841		9703	65.4	5138	34.6	
性別							<.001
男	7422	50.0	4954	51.1	2468	48.0	
女	7419	50.0	4749	48.9	2670	52.0	
年齡分層							<.001
12-17歲	549	3.7	316	3.3	233	4.5	
18-29歲	1763	11.9	1284	13.2	479	9.3	
30-39歲	1975	13.3	1386	14.3	589	11.5	
40-49歲	2476	16.7	1797	18.5	679	13.2	
50-64歲	4992	33.6	3413	35.2	1579	30.7	
65-74歲	1605	10.8	907	9.3	698	13.6	
75-84歲	1040	7.0	452	4.7	588	11.4	
85歲以上	441	3.0	148	1.5	293	5.7	
銷案原因							<.001
完成治療	12651	85.2	8437	87.0	4214	82.0	
副作用中斷治療	1280	8.6	856	8.8	424	8.3	
其他原因中斷治療	746	5.0	374	3.9	372	7.2	
治療中死亡	132	0.9	21	0.2	111	2.2	
其他	32	0.2	15	0.2	17	0.3	

表 1-8. 2016/4/1~2018/12/31 時間區間任何原因永久中斷治療各處方比率(排除不應治療者)

		3HP	Total	%	9H	Total	%	P
任何原因永久中斷治療	2018	612	4885	12.5%	324	1728	18.8%	<0.001
	2017	675	4844	13.9%	370	2091	17.7%	<0.001
	2016	366	2724	13.4%	388	2358	16.5%	<0.001
	3年合計	1653	12453	13.3%	1082	6177	17.5%	<0.001

由於台灣是高齡者結核病盛行率較高的國家，我們進一步以 75 歲分層分析，對高齡者進行分析。若觀察 75 歲以上的高齡族群使用何種處方與是否會產生不良反應與中斷治療的情況(表 1-9)，經分層之後，75 歲以上的族群在兩種處方的因不良反應造成永久停藥的比率上，是沒有達到統計顯著有意義的差別。在因任何原因永久中斷的比例中，75 歲以上的族群在兩種處方上，也是沒有達到統計顯著有意義的差別。兩種處方的顯著差異是發生在 75 歲以下族群，因任何原因永久中斷的比例速克伏顯著的少於 9H。採用 9H 的 75 歲以下個案因任何原因永久中斷的比例，已經跟 75 歲以上族群一樣的高。

表 1-9. 比較高齡者使用速克伏或者 isoniazid 處方及隨計畫推動之永久中斷治療發生比率之不同年齡層之分年比較

		75歲以下							75歲以上						
		3HP			9H				3HP			9H			
		n	total	%	n	total	%	P	n	total	%	n	total	%	P
不良反應 永久中斷 治療	2016	204	2572	7.9%	147	1996	7.4%	0.475	12	152	7.9%	31	362	8.6%	0.802
	2017	384	4556	8.4%	137	1708	8.0%	0.603	47	288	16.3%	46	383	12.0%	0.109
	2018	370	4499	8.2%	127	1373	9.2%	0.231	52	386	13.5%	33	355	9.3%	0.074
		75歲以下							75歲以上						
		3HP			9H				3HP			9H			
		n	total	%	n	total	%	P	n	total	%	n	total	%	P
任何原因 中斷治療	2016	347	2572	13.5%	332	1996	16.6%	0.003	19	152	12.5%	56	362	15.5%	0.384
	2017	598	4556	13.1%	285	1708	16.7%	<0.001	77	288	26.7%	85	383	22.2%	0.173
	2018	540	4499	12.0%	258	1373	18.8%	<0.001	72	386	18.7%	66	355	18.6%	0.982

比較此世代的受治療個案發生不良反應永久停藥的態樣(表 1-10)，其中使用速克伏者以發燒(242,28%)、頭暈(169,20%)、皮疹/癢(147,17%)、嘔吐(138,16%) 為最常見之不良反應。肝炎的發生率約為 0.98%，達肝功能 GPT 達正常值上限 5 倍者為 43 人，發生率約為 0.4%；使用 9H 者則以肝炎(239,56%)、皮疹/癢(121,28%)、頭暈(86,20%)、發燒(78,18%)

為最常見之不良反應。其中達肝功能 GPT 達正常值上限 5 倍者為 128 人，發生率約為 2.4%。速克伏發生 GPT 達正常值 5 倍以上嚴重肝炎比率，顯著低於 9H[0.4%(43/9822) vs. 2.4%(128/5253), $P < 0.001$] 我們更進一步就分年齡層來比較不同處方產生的肝毒性，可見速克伏不論那個年齡層，發生五倍正常值的 GPT 的肝毒性都較 9H 來得低，除了 12-19 歲因為人數較少不夠穩定，可參考過去 9H 在 2008-2012 年接觸者世代，報告過該年齡層為 0.1-0.2 % 的肝毒性(表 1-11)。

表 1-10. 2016/4/1~2018/6/30 間接受潛伏結核感染治療的接觸者，依照其使用速克伏或者

isoniazid 處方，因不良反應導致永久停藥的各種不良反應發生比率(未排除不應治療者)

3HP	9H		3HP	9H	
	n(100)	比率(%) n/9822		n(100)	比率(%) n/5253
發燒	242(28.3)	2.46	發燒	78(18.3)	1.5
頭暈	169(19.7)	1.72	頭暈	86(20.1)	1.6
皮疹癢	147(17.2)	1.50	皮疹癢	121(28.3)	2.3
嘔吐	138(16.1)	1.41	嘔吐	52(12.2)	1.0
頭痛	112(13.1)	1.14	頭痛	38(8.9)	0.7
疼痛	111(13)	1.13	疼痛	31(7.9)	0.6
食慾不振	106(12.4)	1.08	食慾不振	62(14.5)	1.2
虛弱無力	101(11.8)	1.03	虛弱無力	43(10.1)	0.8
肝炎*	96(11.2)	0.98	肝炎*	239(56)	4.5
肌肉痛	82(9.6)	0.83	肌肉痛	18(4.2)	0.3
疲勞	76(8.9)	0.77	疲勞	58(13.6)	1.1
噁心	75(8.8)	0.76	噁心	32(7.5)	0.6
冒汗	28(3.3)	0.29	冒汗	3(0.7)	0.1
腹瀉	26(3)	0.26	腹瀉	6(1.4)	0.1
心悸	25(2.9)	0.25	心悸	10(2.3)	0.2
畏寒	22(2.6)	0.22	畏寒	5(1.2)	0.1
腹痛	20(2.3)	0.20	腹痛	13(3)	0.2
呼吸急促	18(2.1)	0.18	呼吸急促	7(1.6)	0.1
手腳麻木	13(1.5)	0.13	手腳麻木	10(2.3)	0.2
胸悶	11(1.3)	0.11	胸悶	6(1.4)	0.1
蕁麻疹	8(0.9)	0.08	蕁麻疹	3(0.7)	0.1
咳	7(0.8)	0.07	咳	2(0.5)	0.0
昏厥	6(0.7)	0.06	昏厥	4(0.9)	0.1
黃疸	4(0.5)	0.04	黃疸	5(1.2)	0.1
血管性水腫	2(0.2)	0.02	血管性水腫	0(0)	0.0
低血壓	1(0.1)	0.01	低血壓	2(0.5)	0.0
潮紅	1(0.1)	0.01	潮紅	0(0)	0.0
急性支氣管痙攣	0(0)	0.00	急性支氣管痙攣	0(0)	0.0
結膜炎	0(0)	0.00	結膜炎	0(0)	0.0
	856(100)			427(100)	

註：此處肝炎定義為超過正常值上限2倍上升

表 1-11. 潛伏結核感染治療處方分年齡層肝毒性發生率(未排除不應治療者)

各處方肝毒性發生率	3HP			9H			
	肝毒性	Total	%	肝毒性	Total	%	
12-19歲	1	503	0.20%	0	308	0.00%	
20-34歲	2	1754	0.11%	15	698	2.15%	p<0.001
35-49歲	12	2587	0.46%	28	1031	2.72%	p<0.001
50-64歲	23	3453	0.67%	54	1613	3.35%	p<0.001
65歲以上	5	1525	0.33%	31	1603	1.93%	p<0.001

註:LTBI開始治療時間2016/04~2018/6，肝毒性定義：達 ATS guidelines 5x GPT

當個案因不良反應而住院 (或急診留觀超過一日)，或死亡時，定義為嚴重不良反應，參考美國速克伏不良反應相關研究的 Modified Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale 給予評分，當分數大於 5 分時，定義為可能與速克伏有關之嚴重不良反應。

2019/03/31 為止，接受過速克伏的 13427 人中，196 人符合上述之嚴重不良反應定義，其中 27 人死亡(有 1 人因肝炎住院並死亡，經判與速克伏有關)，除了該 1 人為具失智、糖尿病、主動脈瘤及心房顫動病史之 84 歲男性，因服藥至第八個 dose 肝炎併黃疸 (T-bil: 8.4mg/dL,GPT:472)停藥後住院，於 20 天後，仍一路走到肝衰竭 (T-bil/ D-bil/GPT: 25.4/19/252)死亡外，其餘的 169 人因不良反應住院(表 1-12)。169 人中，119 人的住院可能跟速克伏有關(score ≥ 5)，故「可能與速克伏有關的嚴重不良反應發生率」為 0.89%，平均年齡 55 歲 (17 歲至 90 歲)，66 位男性、53 女性(表 1-12)，住院多與類流感有關 (51,43%)，其發生率為 0.4%。第二名常見的原因是過敏 (35,29%)，其發生率為 0.3%。而與速克伏有關且因肝炎住院共 12 人(10%)，其中達肝功能 GPT 達正常值上限 5 倍者 5 人，加上肝炎死亡個案 1 人，其發生率為 0.045%；若包含非因肝炎住院(如因類流感住院)而實際觀察住院與速克伏有關之肝炎反應共 32 人，其中肝功能 GPT 達正常值 5 倍以上共 13 人，加上肝炎死亡個案 1 人，其發生率 0.10%。

表 1-12. 服用速克伏期間住院的個案出院診斷之列表

嚴重不良反應	3HP相關	3HP無關
總計	119	50
類流感	51	4
過敏	35	
肝炎	12	
皮疹	4	
低血壓	3	
嘔吐	3	
肺炎	2	7
血小板低下	1	
泌尿道感染	1	6
胃食道逆流	1	
酒精戒斷症候群	1	
發燒	1	
暈眩	1	
暈厥	1	
橫紋肌溶解症	1	
藥物過量	1	
下咽癌開刀		1
口腔癌		1
大腸癌		1
中風		2
心肌梗塞		3
心搏過緩		1
低血鈉症		1
吸入性肺炎		1
尿膿毒症		1
抽筋		1
昏厥		1
肺癌		1
冠狀動脈疾病		1
急性胰臟炎		1
急性腎盂腎炎		1
急性腎衰竭		1
食道靜脈屈張出血		1
哮喘		1
氣喘		1
酒精性肝硬化		1
硬膜下血腫		1
腸阻塞		1
腸胃道出血		1
腹痛		1
蜂窩組織炎		1
慢性阻塞性肺病		1
增殖性天皰瘡		1
糖尿病		1
蕁麻疹		1
膽囊結石		1

觀察到 54 位有過敏 (hypersensitivity) 嚴重不良反應的現象[37]，平均年齡 56 歲(22-90)，男性 26 位(發生率 0.38%)、女性 28 位(發生率 0.42%)，總發生率 0.40%。其中有 47 位 (87%) 同時合併有類流感症狀，診斷過敏的依據是低血壓 26 位 (同時有 12 位合併呼吸道過敏症狀：胸悶、胸痛、心搏過速等症狀)，另外 13 位僅有呼吸道過敏症狀，沒有低血壓。起初的症狀可能是類流感或者疲勞不適，頭暈等，每次不良反應出現的時間，在服藥後有提早的趨勢，但 52 位(96%) 都發生在 24 小時內，產生嚴重不良反應該次，從第二次到第九次不等 (但其實 75% 發生在四個劑量之內)，中位數為服完第 3 次。常有冒冷汗、喘及胸悶或腹痛等狀況，至急診或住院時，有血壓低下心跳快的狀況，3 位病患抱怨有快要昏過去的感覺；大部分個案經給予輸液後症狀緩解，緩解速度從 6-48 小時不等。但由於將近 9 成有類流感症狀，將近 5 成有低血壓，往往需要等待敗血症的排除，及感染症查找；以肺部積水為表現，會被誤認為肺炎，診斷為泌尿道感染併敗血症也是常見的診斷，除了抗生素，必須補充液體，使用到注射抗組織胺/類固醇/甚至升壓劑，才能迅速穩定病情。比較特別的是，部分病患會因為胸痛太類似心肌梗塞，有 3 位個案 (42 歲男性和 66 歲女性及 72 歲男性)，雖然沒有到典型的心電圖變化或抽血 CK/CK-MB/Troponin I 僅輕微上升，但因為疑似心肌梗塞，臨床症狀有冒冷汗心搏過速等，仍然做完心導管並確認並沒有血管堵塞情況，且復原迅速。另有兩位則是 52 歲男性與 90 歲男性，臨床懷疑肺栓塞，用電腦斷層掃描診斷，也都復原迅速。

至於這些符合嚴重不良反應定義的個案，治療癒後如何呢？1 位後續依然完成治療 (53 歲男雖有類流感，胸痛，關節痛等症狀，第 4 劑服完後收住院，但還是在排除其他診斷之後，知道是速克伏副作用終於還是完治)，21 位改用 300mg isoniazid，有 9 位能夠成功完成治療，

表示當初的過敏可能與 rifapentine 較有關；但其他 12 位使用 9H 還是發生類似的過敏現象 (一位服用 9H 時發生肝炎 > 5 倍正常值的肝炎而停藥，一位原本只是頭暈/類流感，結果改服 9H near syncope，其餘皆與速克伏症狀類似且發作迅速導致個案無法再繼續服用 300mg isoniazid)，證實至少將近 6 成的過敏，可能與 isoniazid 有關，而非與 rifapentine 相關而已。

除了因猛爆性黃疸性肝炎死亡的個案外，目前觀察到停藥後，嚴重不良反應均緩解，未留下長期後遺症。

若針對住院的理由是與速克伏有關的類流感不良反應，則一共有 51 位，平均年齡 51 歲 (20-84)，男 24 位(發生率 0.35%)、女 27 位(發生率 0.41%)，總發生率為 0.38%，22 位 (43%) 嘗試改用 9H 處方，12 位(55%) 依然無法耐受而永遠停藥:其中有 3 位是因為肝炎無法完成、3 位是因為類流感症狀持續、5 位發燒症狀持續、1 位於使用 9H 後沒有原本的類流感症狀，反而新增皮疹不良反應，這群因類流感而永久停藥的病人，將近 4 成 (8/22)與 isoniazid 有關。

由於嚴重不良反應看到兩名跟昏厥有關的病人，故回溯性針對 2016/4/1 至 2018/6/30 開始潛伏結核感染治療的接觸者，對其擴大對暈厥的偵測:只要不良反應永久停藥，不管原來是否達到嚴重不良反應定義的個案，利用暈倒或喪失意識等關鍵字來偵測，共有 12 位 (若為嚴重不良反應則持續監測到 2019/3/31)，被發現在第一劑到第九劑不等的速克伏藥後發生暈厥。雖然其中兩位的 Modified Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale 未達 5 分，但我們依然將兩位收案在暈厥組，分別是一名原本就有二尖瓣脫垂病史偶有心悸的 65 歲女性，服藥後在下樓梯時昏厥，急診檢查心電圖並未看到心律不整，住院心臟核醫掃描檢查發現個案

有冠狀動脈疾病及高血脂症，臨床判斷可能為神經及心因性的昏厥；另一位則是 92 歲機構男性住民，在服第八劑之後的第七天，被發現暈倒意識不清，住院發現是肺炎並敗血性休克。其他 10 位 scale 達 5 分以上的，達嚴重不良反應定義 3 位，未達嚴重不良反應定義 7 位，整體來說，暈厥的發生率可能介於 $3 \sim 12/13427 =$ 萬分之 2~ 9 位，性別男:女=7: 5，平均年齡 60 歲(24-92)。

發生嚴重不良反應的三位，分別為 60 歲男性，因類流感不良反應含頭暈等，前往醫院，在門診就診時發現意識改變，經過急診安排住院沒有發現其他異常；61 歲女性，沒有慢性疾病但用藥第三劑後，因為虛弱自述在家暈倒，後急診證實低血壓，但個案改 9H 依然眩暈厲害故停藥；第三位則是 72 歲男性，高血壓病史，服第一劑之後就頭暈在家跌倒，胸痛太嚴重加上意識不清收住院，後甚至用心導管排除心肌梗塞才出院。

其他非嚴重不良反應的暈眩，有 60 歲男性酒癮個案，服藥後嘔吐導致暈倒，有 53 歲男在監所的個案，服藥後類流感症狀就昏厥，53 歲男性個案為技能訓練所學員，上課期間暈倒送急診，經治療後即返技訓所；62 歲女性服藥後頭暈噁心不舒服，但是第八劑服藥後昏迷全身抽搐，送急診四小時後清醒。72 歲女性個案是第五劑後暈眩，由家人叫救護車就醫當日住院治療。住院當天發燒，急診 X 光顯示右下肺葉肺炎，住院抗生素治療。另外關於頭暈的部分病歷的血壓心跳與心電圖結果均正常，後轉服用 9H，無不適並完成治療。46 歲男性開始服藥後第六劑因為耳鳴頭暈暈倒送急診，同時合併低血壓；24 歲男性服藥第二次有明顯頭暈，個案在工地大太陽光下工作，第三劑後，發生抽筋現象，臨床診斷熱衰竭。28 歲沒有其他疾病，在用完第三劑的時後，在工作場所昏倒，個案後來轉吃 9H 但是因為肝功能上升併皮疹而停藥。

表 1-13. 因速克伏產生嚴重不良反應個案清單

案號	個案年齡	性別	Score	與3HP有關	SAE發生 (by dose)	SAE樣態	停藥後是否恢復	是否繼續治療LTBI	完成 LTBI
SAE001	51	M	7	可能	1 st	誤食過量3HP而黃疸	Y	continued	Y
SAE002	42	F	8	可能	3 rd	過敏(類流感)(呼吸道)	Y	轉9H	Y
SAE008	40	F	6	可能	4 th	肝炎	Y	轉9H	Y
SAE009	81	F	7	可能	1 st	(腸胃型)	Y	轉9H	Y
SAE010	74	M	6	可能	6 th	肝炎	Y	interruption	N
SAE011	54	F	8	可能	3 rd	過敏(皮疹)(類流感)	Y	interruption	N
SAE012	58	M	11	極可能	8 th	類流感	Y	interruption	N
SAE014	43	F	10	極可能	3 rd	過敏(皮疹)(類流感)	Y	轉9H	Y
SAE016	51	M	8	可能	3 rd	類流感	Y	轉9H	N
SAE017	22	F	8	可能	3 rd	過敏(皮疹)(肝炎)(黃疸Bil>=2)	Y	interruption	N
SAE019	60	M	5	可能	3 rd	肝炎	Y	轉9H	N
SAE021	57	M	11	極可能	3 rd	類流感	Y	轉9H	N
SAE025	46	F	8	可能	2 nd	肝炎	Y	interruption	N
SAE026	23	F	8	可能	3 rd	過敏(類流感)(呼吸道)	Y	interruption	N
SAE027	75	M	9	極可能	3 rd	類流感	Y	interruption	N
SAE028	42	M	8	可能	6 th	肝炎	Y	interruption	N
SAE034	42	F	5	可能	2 nd	類流感	Y	interruption	N
SAE035	58	M	5	可能	3 rd	肝炎(黃疸Bil>=2)	Y	interruption	N
SAE036	50	M	8	可能	3 rd	類流感	Y	轉9H	N
SAE037	62	F	8	可能	9 th	過敏(類流感)(呼吸道)	Y	轉9H	Y
SAE039	44	F	10	極可能	3 rd	類流感	Y	轉9H	N
SAE040	47	M	8	可能	4 th	過敏(皮疹)(類流感)(呼吸道)	Y	interruption	N
SAE043	41	F	6	可能	3 rd	皮疹	Y	interruption	N
SAE044	54	F	11	極可能	3 rd	過敏(皮疹)(類流感)	Y	interruption	N
SAE046	62	F	10	極可能	4 th	類流感	Y	interruption	N
SAE051	81	M	8	可能	3 rd	過敏(皮疹)(類流感)(呼吸道)	Y	interruption	N
SAE059	63	M	8	可能	3 rd	類流感	Y	interruption	N
SAE061	33	F	8	可能	3 rd	(類流感)(腸胃型)	Y	轉9H	N
SAE062	65	F	11	極可能	3 rd	(類流感)(腸胃型)	Y	轉9H	Y
SAE064	86	M	11	極可能	7 th	類流感	Y	轉9H	N
SAE066	42	M	11	極可能	6 th	過敏(類流感)(呼吸道)	Y	轉9H	N
SAE067	60	F	11	極可能	3 rd	過敏(皮疹有angioedema)(類流感)	Y	轉9H	Y
SAE068	50	M	7	可能	5 th	類流感	Y	轉9H	Y
SAE069	60	M	5	可能	8 th	肝炎	Y	轉9H	Y
SAE070	62	M	11	極可能	4 th	過敏(類流感)(呼吸道)(低血壓)	Y	轉9H	N
SAE071	62	M	5	可能	3 rd	肝炎(黃疸Bil>=2)	Y	轉9H	Y
SAE072	60	M	8	可能	7 th	過敏(類流感)(呼吸道)(低血壓)	Y	interruption	N
SAE073	49	F	5	可能	2 nd	(皮疹)(類流感)	Y	interruption	N
SAE078	82	M	11	極可能	4 th	過敏(類流感)(呼吸道)(低血壓)	Y	轉9H	N
SAE084	72	F	6	可能	5 th	暈眩	Y	轉9H	Y
SAE086	79	F	11	極可能	3 rd	(類流感)(呼吸道)	Y	轉9H	N
SAE091	43	M	11	極可能	3 rd	過敏(類流感)(呼吸道)	Y	interruption	N
SAE092	56	F	5	可能	2 nd	(皮疹)(類流感)	Y	interruption	N
SAE094	36	M	11	極可能	8 th	過敏(類流感)(腸胃型)	Y	interruption	N
SAE095	51	M	8	可能	3 rd	(類流感)(呼吸道)	Y	interruption	N
SAE096	34	M	8	可能	3 rd	類流感	Y	interruption	N
SAE097	78	M	8	可能	4 th	過敏(皮疹)(類流感)	Y	轉9H	Y
SAE098	77	F	8	可能	4 th	過敏(皮疹)(類流感)	Y	轉9H	Y
SAE099	25	M	10	極可能	3 rd	過敏(類流感)(腸胃型)	Y	interruption	N
SAE101	74	M	8	可能	3 rd	(類流感)(腸胃型)	Y	interruption	N
SAE102	61	F	11	極可能	3 rd	(類流感)(腸胃型)	Y	interruption	N
SAE104	48	M	11	極可能	3 rd	類流感	Y	interruption	N
SAE106	17	M	11	極可能	8 th	類流感	Y	interruption	N
SAE107	72	M	8	可能	1 st	昏厥	Y	interruption	N
SAE110	54	F	8	可能	3 rd	類流感	Y	interruption	N
SAE111	23	F	8	可能	3 rd	過敏(皮疹)(類流感)(呼吸道)	Y	interruption	N
SAE112	28	F	8	可能	3 rd	(肝炎)(黃疸Bil>=2)	Y	轉9H	N
SAE113	56	M	11	極可能	3 rd	過敏(皮疹)(類流感)(低血壓)	Y	轉9H	N
SAE114	60	M	8	可能	7 th	血小板低下	Y	interruption	N
SAE115	56	F	8	可能	4 th	(腸胃型)	Y	interruption	N

案號	個案 年齡	性別	Score	與3HP 有關	SAE發生 (by dose)	SAE樣態	停藥後是 否恢復	是否繼續 治療LTBI	完成 LTBI
SAE116	61	M	8	可能	3 rd	過敏(皮疹)(類流感)(呼吸道)	Y	interruption	N
SAE117	42	M	8	可能	6 th	肝炎	Y	interruption	N
SAE119	53	M	6	可能	4 th	過敏(類流感)(呼吸道)(關節痛)	Y	continued	Y
SAE120	24	M	8	可能	3 rd	類流感	Y	轉9H	Y
SAE121	54	M	8	可能	4 th	過敏(皮疹)(類流感)	Y	轉9H	Y
SAE122	42	M	5	可能	4 th	肝炎	Y	interruption	N
SAE126	61	F	8	可能	3 rd	過敏(類流感)(呼吸道)(低血壓)	Y	interruption	N
SAE127	61	F	11	極可能	2 nd	類流感	Y	轉9H	N
SAE128	49	F	10	極可能	4 th	過敏(類流感)(腰痛)(低血壓)	Y	interruption	N
SAE130	51	M	8	可能	3 rd	過敏(皮疹)(類流感)(低血壓)	Y	interruption	N
SAE131	20	F	10	極可能	3 rd	類流感	Y	interruption	N
SAE133	79	F	11	極可能	3 rd	過敏(腸胃型)(呼吸道)	Y	轉9H	Y
SAE134	38	M	11	極可能	3 rd	類流感	Y	interruption	N
SAE135	63	F	8	可能	2 nd	過敏(皮疹)(類流感)(低血壓)	Y	interruption	N
SAE136	84	M	8	可能	3 rd	(類流感)(腸胃型)	Y	interruption	N
SAE139	33	F	11	極可能	3 rd	過敏(皮疹)(類流感)(低血壓)	Y	interruption	N
SAE140	74	F	8	可能	3 rd	過敏(類流感)(腸胃型)	Y	interruption	N
SAE145	51	F	8	可能	3 rd	類流感	Y	interruption	N
SAE147	36	F	7	可能	3 rd	類流感	Y	轉9H	Y
SAE148	49	F	8	可能	3 rd	類流感	Y	轉9H	Y
SAE154	61	F	8	可能	3 rd	過敏(皮疹)(類流感)	Y	轉9H	N
SAE155	61	F	10	極可能	8 th	過敏(低血壓)(暈厥)	Y	轉9H	N
SAE156	38	M	10	極可能	3 rd	類流感	Y	轉9H	N
SAE158	82	F	7	可能	1 st	類流感	Y	interruption	N
SAE159	48	F	7	可能	4 th	類流感	Y	interruption	N
SAE161	38	M	8	可能	3 rd	肝炎	Y	interruption	N
SAE162	68	M	5	可能	6 th	類流感	Y	interruption	N
SAE163	70	M	7	可能	3 rd	過敏(類流感)(腸胃型)(呼吸道)(低血壓)	Y	interruption	N
SAE164	59	F	11	極可能	4 th	類流感	Y	interruption	N
SAE165	29	F	8	可能	5 th	過敏(皮疹)	Y	interruption	N
SAE167	62	M	8	可能	5 th	類流感	Y	interruption	N
SAE169	71	F	8	可能	3 rd	過敏(皮疹)(低血壓)	Y	interruption	N
SAE170	47	F	8	可能	7 th	過敏(類流感)(腸胃型)(低血壓)	Y	interruption	N
SAE171	84	F	8	可能	3 rd	過敏(類流感)(腸胃型)(低血壓)	Y	interruption	N
SAE172	60	M	9	極可能	3 rd	過敏(類流感)(低血壓)(暈厥)	Y	interruption	N
SAE173	82	M	8	可能	4 th	類流感	Y	interruption	N
SAE175	34	M	5	可能	6 th	肝炎	Y	interruption	N
SAE176	64	M	7	可能	5 th	過敏(類流感)(呼吸道)(低血壓)	Y	interruption	N
SAE185	57	M	10	極可能	3 rd	過敏(皮疹)(類流感)	Y	轉9H	N
SAE188	68	M	10	極可能	7 th	過敏(類流感)(腸胃型)(低血壓)	Y	轉9H	N
SAE189	47	M	9	極可能	4 th	類流感	Y	轉9H	N
SAE191	58	M	10	極可能	4 th	過敏(類流感)(呼吸道)(低血壓)	Y	轉9H	N
SAE193	83	F	7	可能	4 th	過敏(類流感)(腸胃型)(呼吸道)	Y	interruption	N
SAE196	49	M	5	可能	8 th	肝炎(黃疸Bil>=2)	Y	interruption	N
SAE197	40	M	8	可能	3 rd	類流感	Y	interruption	N
SAE198	62	F	8	可能	7 th	過敏(類流感)(腸胃型)(低血壓)	Y	轉9H	N
SAE199	36	F	10	極可能	4 th	過敏(類流感)(腸胃型)	Y	interruption	N
SAE202	48	M	10	極可能	7 th	過敏(類流感)(呼吸道)(低血壓)	Y	interruption	N
SAE206	36	F	11	極可能	9 th	過敏(類流感)(呼吸道)(低血壓)	Y	轉9H	N
SAE207	90	M	6	可能	3 rd	過敏(類流感)(呼吸道)(低血壓)	Y	轉9H	Y
SAE209	50	M	7	可能	3 rd	類流感	Y	轉9H	N
SAE210	51	M	10	極可能	5 th	過敏(類流感)(腸胃型)(呼吸道)(低血壓)	Y	轉9H	N
SAE216	35	M	6	可能	3 rd	(類流感)(腸胃型)	Y	轉9H	Y
SAE217	73	M	10	極可能	1 st	胃食道逆流	Y	轉9H	N
SAE220	72	M	7	可能	4 th	類流感	Y	interruption	N
SAE223	52	M	6	可能	3 rd	過敏(皮疹)(類流感)(呼吸道)	Y	interruption	N
SAE225	44	F	7	可能	3 rd	過敏(皮疹)(類流感)	Y	interruption	N
SAE226	66	F	7	可能	2 nd	過敏(呼吸道)	Y	interruption	N
SAE228	61	M	10	極可能	9 th	過敏(類流感)(低血壓)	Y	interruption	N

4.2 目標二 速克伏發病率與發病風險

在進行治療效益的評估之前，我們在計劃第二年期期中因應政策，進行接觸者篩檢 cascade 的整理，在結核病確診個案於 2016 年 1 月 1 日至 2017 年 9 月 30 日間確診人數共 21597 人，其接觸者中，在排除 5 歲以下(3391)、航空器接觸者(5)、醫院工作者(11564)等非本研究目標族群的接觸者後，依〈結核病防治工作手冊〉中定義為高風險族群的接觸者(81254)中，排除指標確診一個月內懷孕(79)或死亡(954)後，有 80221 位接觸者接受 X 光檢查，結果為正常者 79296 人(98.9%)。而 IGRA 或結核菌素皮膚試驗(tuberculin skin test, TST)的檢查，排除指標確診四個月內死亡者(2080)，有 73118 人完成檢查(92.35%)。符合潛伏結核感染治療標準者(13541)，實際有開始治療 9968 人(73.61%)，其中 7958 人完成治療(79.84%)，綜上資料繪製成圖 2-1，目前以成人為主的接觸者檢查暨潛伏結核感染治療，以治療 cascade 的概念，最終 53.7%的該檢查對象完成治療，而分年齡層的 cascade 請見圖 2-2 至 2-6。

由分年齡層的 cascade 觀察各年齡層接觸者的完成治療的情況，可發現各年齡層接受 X 光或 IGRA(含 TST)檢查的完成率最低都接近九成，主要的差別在於接受潛伏結核感染治療的比率與最後的治療完成率在 65 歲以上的老年族群都相對偏低，因此整體的完成率也較低。

圖 2-1.接觸者到潛伏結核感染治療每階段比例 Cascade(全年齡)

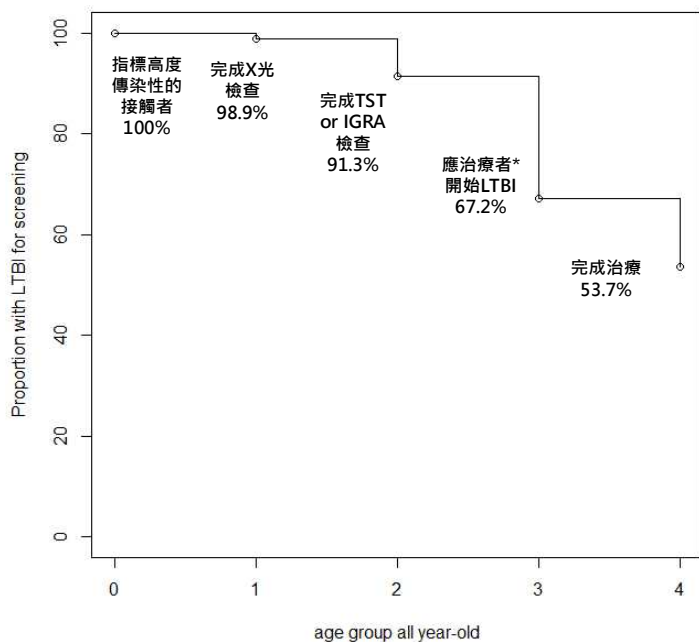


圖 2-2.接觸者到潛伏結核感染治療每階段比例 Cascade(5-12 歲)

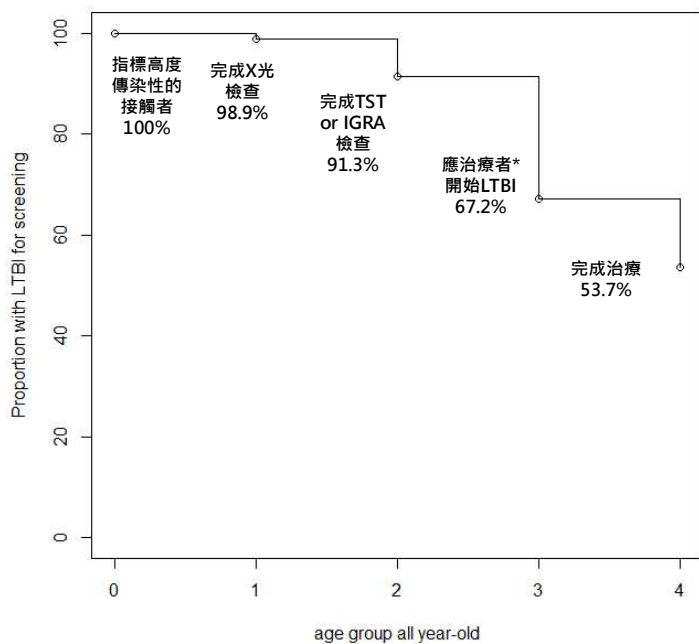


圖 2-3.接觸者到潛伏結核感染治療每階段比例 Cascade(13-29 歲)

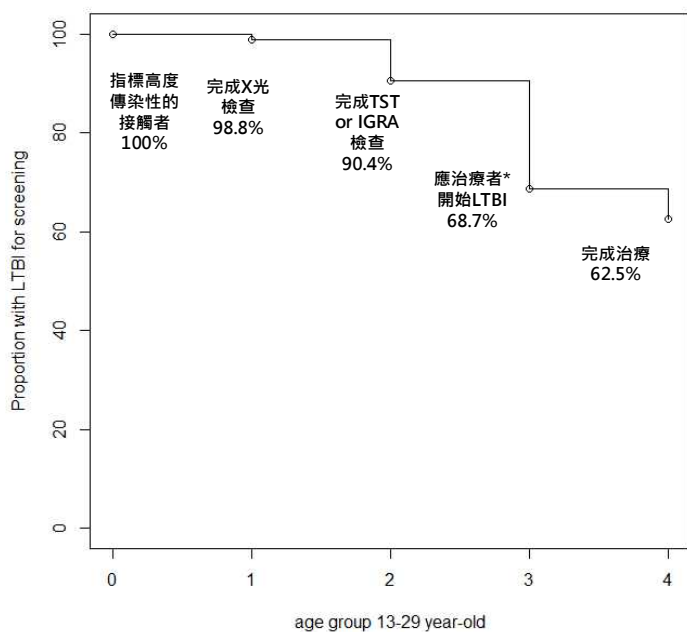


圖 2-4.接觸者到潛伏結核感染治療每階段比例 Cascade(30-65 歲)

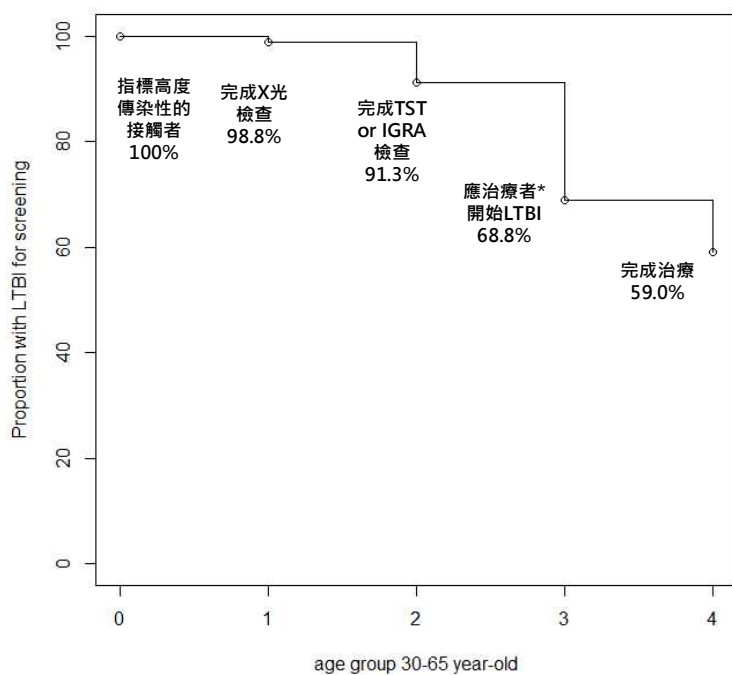


圖 2-5.接觸者到潛伏結核感染治療每階段比例 Cascade(65-80)歲

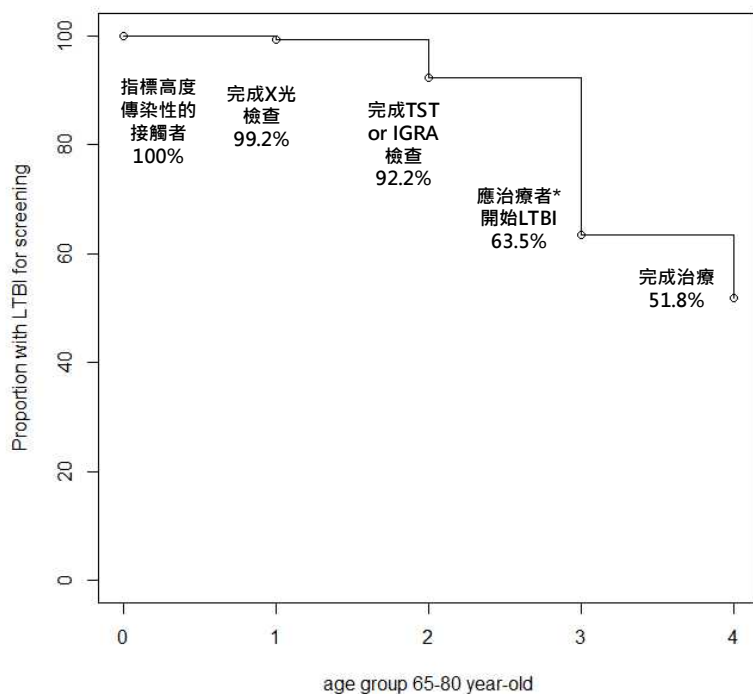
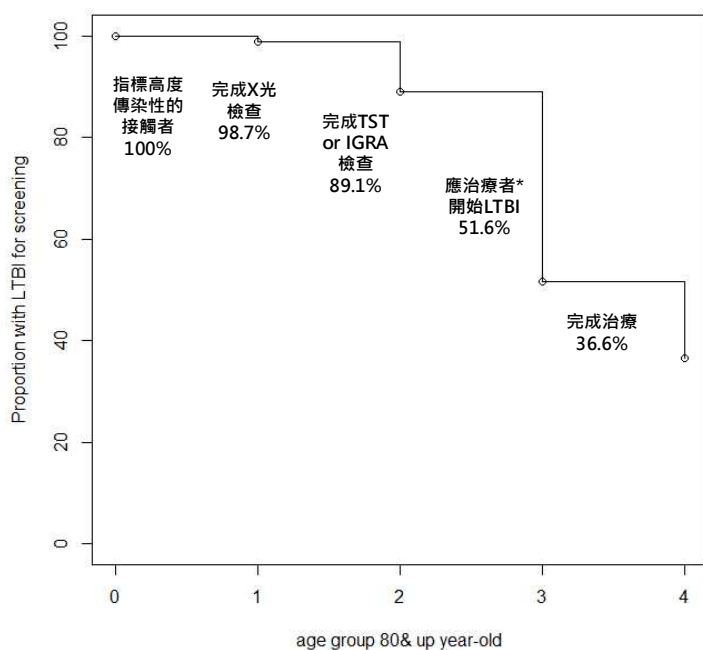


圖 2-6.接觸者到潛伏結核感染治療每階段比例 Cascade(80 歲以上)



在比較潛伏結核感染治療是否對結核病接觸者有保護力時，為求治療完成至觀察日至少超過一年，故以高風險結核病個案於 2016/1/1 至 2017/6/30 確診其 5 歲以上、IGRA 陽性接觸者共 11,923 人來做分析。所謂的高風險結核病個案係指痰培養陽性或有結核菌證據者，觀察至 2019/06/30 日，平均追蹤日為 981 日(標準差 212 日)。成果將依年齡分層：5-12 歲、13-29 歲、30-64 歲、65-79 歲、80 歲以上執行分析，其詳細人口學變數描述統計請參考表 2-1。

圖 2-7. 各年齡分層治療與否的發病情況 (每人年)

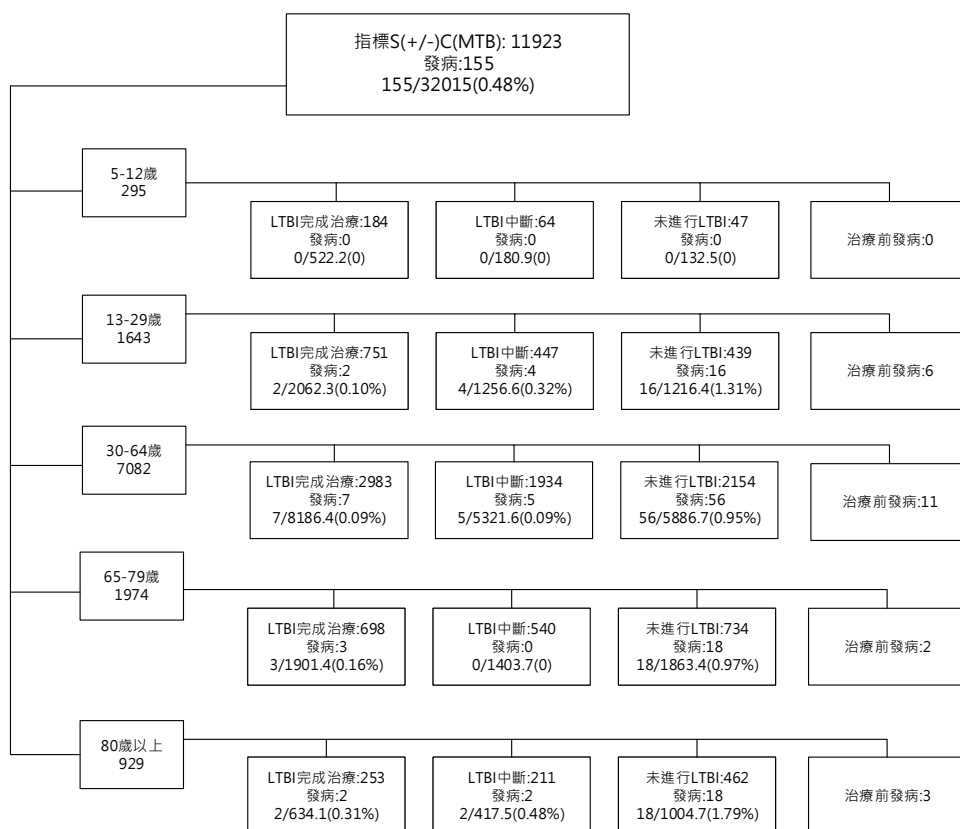


表 2-1 指標個案與接觸者依接觸者年齡分層之人口學變項描述性統計表

		接觸者年齡別											
		全部		5-12		13-29		30-64		65-79		80 up	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
合計		11923		295		1643		7082		1974		929	
指標男性	是	7961	66.8	185	62.7	1031	62.8	4705	66.4	1402	71.0	638	68.7
	否	3962	33.2	110	37.3	612	37.2	2377	33.6	572	29.0	291	31.3
指標痰塗片陽性	是	11054	92.7	215	72.9	1555	94.6	6631	93.6	1824	92.4	829	89.2
	否	869	7.3	80	27.1	88	5.4	451	6.4	150	7.6	100	10.8
指標傳染性分類	s(+)-c(MTB)	11053	92.7	215	72.9	1555	94.6	6631	93.6	1824	92.4	828	89.1
	s(-)-c(MTB)	870	7.3	80	27.1	88	5.4	451	6.4	150	7.6	101	10.9
接觸者關係別	人口密集機構	972	8.2	1	0.3	15	0.9	433	6.1	250	12.7	273	29.4
	共同居住(非家屬)	1813	15.2	12	4.1	114	6.9	845	11.9	474	24.0	368	39.6
	共同居住(家屬)	3863	32.4	216	73.2	550	33.5	2217	31.3	709	35.9	171	18.4
	其他	2221	18.6	42	14.2	176	10.7	1464	20.7	431	21.8	108	11.6
	學校接觸者	558	4.7	24	8.1	407	24.8	109	1.5	14	0.7	4	0.4
	職場接觸者	2496	20.9	0	0.0	381	23.2	2014	28.4	96	4.9	5	0.5
高風險區域	是	1597	13.4	33	11.2	144	8.8	427	6.0	89	4.5	904	97.3
	否	10326	86.6	262	88.8	1499	91.2	6655	94.0	1885	95.5	25	2.7
接觸者性別	男	5777	48.5	154	52.2	821	50.0	3433	48.5	884	44.8	485	52.2
	女	5574	46.7	141	47.8	642	39.1	3267	46.1	1080	54.7	444	47.8
	不詳	572	4.8	0	0.0	180	11.0	382	5.4	10	0.5	0	0.0

從圖 2-7 來看，本計畫透過針對 LTBI 治療後轉個案之病人進行病歷調閱，將在開始 LTBI 治療前即有臨床症狀者獨立出來，避免干擾經 LTBI 治療後發病率的正確性。其中不論是 LTBI 治療前即已有影像或痰培養證據顯示已發病，或接觸者沒有 LTBI 治療但指標個案確診三個月內發病的接觸者，皆定義為治療前發病。整體發病率為 484/10 萬人年，目前 5-12 歲的接觸者沒有發病個案。各年齡完成 LTBI 治療後的發生率介在 0.10%-0.31%/人年之間不等，相較於未進行治療者 (0.95%-1.79%/人年) 來得低。

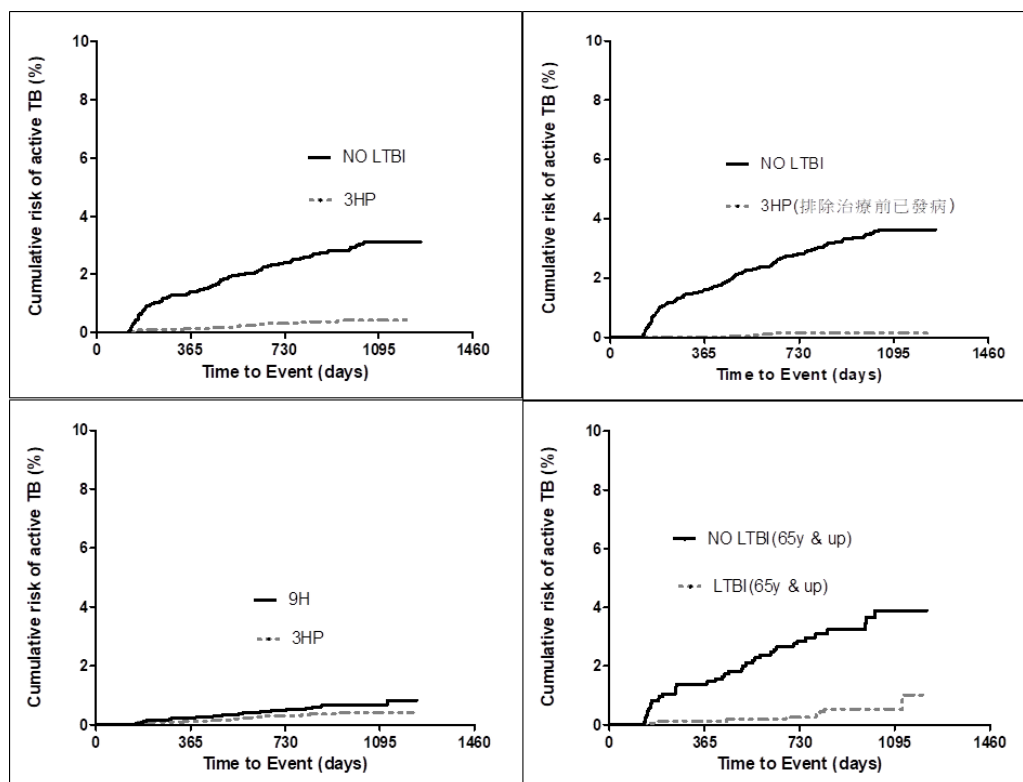
考慮追蹤的時間差異下，使用存活分析針對 IGRA 陽性需要進行 LTBI 治療者，分為使用速克伏與無治療組、速克伏(排除治療前已有影像學或細菌學證據顯示發病)與無治療組、速克伏與 9H 組，觀察追蹤過程中 Kaplan-Meier 估計發生率的改變(圖 2-8)，使用速克伏進行治療者對比於無治療者，在追蹤 1 年便已經有統計上的顯著差異(log rank test $p < 0.001$)，其保護力(表 2-2)為 86%(77%-91%)，在排除接受治療前已經有影像學或細菌學證據顯示發病的個案，保護力則提升到 94%(88%-97%，log rank test $p < 0.001$)，而 9H 於速克伏的成效無顯著差異(log rank test $p = 0.194$)。若針對 65 歲以上高齡族群進行治療者對比於同年齡的無治療者保護力為 85%(69%-93%，log rank test $p < 0.001$)依然有顯著差異，可見各年齡層接受治療皆有良好的成效。

表 2-2. 接觸者接受 LTBI 與否及接受不同處方治療保護力的比較

	人年發生率(%)	RR**	95%CI
接受3HP 無LTBI	0.16 1.08	0.143	(0.089 0.230)
接受3HP* 無LTBI*	0.07 1.19	0.059	(0.030 0.116)
3HP 9H	0.16 0.24	0.659	(0.352 1.235)
LTBI(65歲以上) 無LTBI(65歲以上)	0.19 1.31	0.146	(0.068 0.311)

*治療前已發病視為無治療
** Poisson Regression Model

圖 2-8.接觸者 Kaplan-Meier 存活分析圖



除了 LTBI 治療是明顯的保護發病的因子外，在接觸者發病可能危險因子的相關分析，利用 Cox Proportion Hazard Model，並將 LTBI 治療當作終止觀察的 censor date，來進行其他危險因子單變項及多變項分析(如表 2-3)。依健保資料庫及結核病中央傳染通報系統所取得的資料，調整了其他變相後，接觸者性別為男性、指標 Smear 陽性、接觸者本身有慢性肝病或使用類固醇等因子，與發病有顯著的關聯性。原本依照委員建議，探討都治與否是否影響發病率，由於台灣的都治比例很高，不論是速克伏 (99.5%)或者 9H (96%)，都較難針對次一議題進行進一步探討。

表 2-3. 接觸者與指標危險因子之 Cox Proportion Hazard Model 的分析

發病 危險因子	發病 人年 發生率(%)	Univariate Cox proportion Hazard model		Multivariate Cox proportion Hazard model	
		HR	95% CI	Adjusted HR	95% CI
全部	1.35				
年齡		0.999	0.991 1.007	0.994	0.985 1.004
接觸者性別男性	是	1.57	1.443 1.05 1.982	1.393*	1.008 1.926
	否	1.15			
指標Smear陽性	是	1.40	1.924 1.119 3.307	1.928**	1.117 3.327
	否	1.04			
慢性肝病	是	5.00	3.157 1.606 6.208	2.133*	1.044 4.358
	否	1.29			
使用類固醇	是	2.32	1.662 1.147 2.408	1.641**	1.107 2.433
	否	1.19			
糖尿病	是	1.59	1.167 0.811 1.680	1.206	0.808 1.802
	否	1.29			
全身性自體免疫症候群 且使用生物製劑	是	4.13	3.606 0.893 14.568	3.183	0.779 13.005
	否	1.34			
慢性腎衰竭 且定期透析治療	是	0.06	0.455 0.113 1.837	0.411	0.101 1.673
	否	1.37			
癌症	是	2.24	1.506 0.896 2.529	1.484	0.865 2.545
	否	1.29			
HIV確診者	是	9.35	3.973 0.552 28.609	3.303	0.441 24.721
	否	1.34			

*p<0.05, **p<0.01

資料來源：衛生福利資料科學中心

在目標二的研究期間 (2016/1~2017/6) ,若有 LTBI 且完成治療後發病的 14 位接觸者, 8 男 6 女, 平均 53(15-89 歲), 他們的影像學和細菌學顯示在接受潛伏治療前是尚未發病的情況。14 位接觸者有 2 位是單純肺外發病, 而其中一位小腿的乾酪性壞死病理組織沒有送培養, 具有慢性腎病, 是 14 位中唯一沒有細菌學證據, 另一位是大腸直腸癌手術後, 痰培養菌株尚未完成調閱, 故無法得知是否配對成功。他是一個 68 歲男性, 大腸癌患者接受過部分切除手術, 因機構內暴露於 2016 年接受 LTBI 診斷及 9H 治療, 不論是接檢 (指標確診的一個月內完成) 或者開始治療(接觸者登記後 3 個月內開始) 都在工作手冊的期限範圍內, 治療結束後追蹤的胸部 X 光片正常; 一年多後, 因為肋膜大量積水住院治療, 個案因為癌症的關係沒有完治, 臨床上懷疑近期另有公共衛生未知的結核暴露來源, 才會導致肺積水樣態的結核病。其他 12 對皆有成對菌株, 且 6 對配對成功為同基因型的菌株, 是真的治療失敗。顯見研究對象越靠近近期, 收菌株的達陣率就越高 (86%), 要注意的是有高達 6/12 (50%) 雖然看似預防性投藥治療失敗, 其實是非與指標個案配對之發病, 表示有治療完成後再暴露的疑慮。配對不成功的 6 對接觸者, 僅兩對以肋膜積水同時有肺部結核而開始活動性結核病的治療, 臨床上懷疑近期另有公共衛生未知的暴露來源。另外四位, 3 例是肺結核, 1 例則是肺結核併腰椎結核。配對不成功這 6 組目前沒有抗藥性的問題。

嚴格得說起來, 這段時間接受 LTBI 治療之後追蹤了 13306 人年, 細菌學有證據是失敗的比例為 6/13306 人年, 約為每千人年 0.45 的失敗率; 若將 14 人都當作失敗, 約為每千人年 1.05 的失敗率, 則失敗率約在每千人年 0.45-1.05 之間。配對成功的 6 對也沒有貢獻目標三任何新增抗藥, 這 6 人分別是接受速克伏的 3 人和 9H 的 3 人治療, 一位是單純肺外結核 (無慢性病史的高中生), 5 位是肺結核。單純肺外的那名無慢性病史但發作時為肋膜化膿的男性高中生, 因高中群聚案件接受速克伏治療, 原本懷疑該校的通風換氣早期改善拖延, 是否因此造成再暴露, 但系統中被懷疑的另一可能之校園內指標, 與本案指標的基因型不同, 所以個案確

實是遭原指標暴露後，完成治療但一年多後，治療失敗的可能性較高。肺結核中，有兩位有糖尿病的問題（一位接受速克伏一位接受 9H），其餘 3 位無明顯慢性疾病。速克伏的那位 HbA1c 有控制在 7.5%，但後者接受 9H 的 HbA1C 曾經高達 14%，可能糖尿病控制不佳造成即使治療也無法抑制發作。第四位是無慢性病史的 22 歲居住於山地鄉的原住民，指標是父親，使用 9H 後約一年後就發病咳血並且開洞，系統中沒有其他已知的指標。第五位是山地鄉 70 多歲將近 80 歲的老阿嬤，於 2017 年完成 9H，但一年後發現右肺有肺積水，僅以 Cravit 治療沒有考慮 TB，完治一年後明顯變成肺炎加肺積水，細菌學確診。第六位是 43 歲女性，因為先生而接檢，在完治速克伏一年後因症就醫。

4.3 目標三 潛伏結核感染治療產生抗藥個案監測

只要 2008/4/1-2019/06/30 曾經接受過 LTBI 治療且觀察到 2019/9/30，通報到系統沒有排除的病人，皆納入菌株調閱。指標確診到接觸者經治療後發病(排除治療前已有臨床症狀者)的中位數為 3.2 年(Q1=1.0 年/Q3=7.4 年)，發病時間差的分布長條圖如圖 3-1。在 LTBI 使用 9H 作為治療的世代(2008 年至 2015 年)，接觸者發病後菌株與其指標吻合者發病期於前半年的高峰期後緩慢下降，但至 7-8 年後依然偶爾有個案發病；與指標不相符或缺菌株可以比對的接觸者，其發病的時間就很不固定，可能原因是無法確認其是否是事後暴露於其他未知的指標個案；相較於 2016 年之後開始有速克伏處方的新增，目前短時間的觀察，與指標菌株相符的接觸者發病時間已 1.5 年為最多，但因個案尚且過少，尚無法觀察任何趨勢。圖 3-2 是收案的流程可看出，LTBI 治療中或是 LTBI 完治後發病病人共計 209 名。

依文獻經過 LTBI 治療的族群，應進行族群 isoniazid 抗藥性比例的比較，而非僅針對活動性結核病人培養菌株的抗藥性比例進行比較。族群中抗藥性比例推估方式參考美國 CDC[38]，依照有進行抗藥性測試所見的抗藥比例，回推沒有進行抗藥性測試但是有菌株的族群中的抗藥個案分子，再依族群母數計算族群中推估之抗藥比例。接觸者是否治療，會因為指標 isoniazid 抗藥，而停止或不開始 LTBI 治療，故分析時，若接觸者之指標曾有 isoniazid 抗藥，則不納入比較。目標族群為 2008/4 至 2018/12 確診，接受過 LTBI 治療的 LTBI 病人，對照則利用自 2008/4 至 2018/12 指標確診，其無 LTBI 的接觸者；進行年齡分層控制之分析，結果如表 3-1。兩族群的 isoniazid 粗抗藥性是沒差異的 ($P=0.333$)，經過年齡層的控制，結果也沒有統計顯著的差異(Cochran-Mantel-Haenszel statistics, $p=0.677$)。於此同時，我們將這段時間經 LTBI 治療後仍然發病的個案 195 人中有 15 人 isoniazid 抗藥，與 2017 年結核病新案的 isoniazid 抗藥比率比對得知，兩者之間並沒有統計顯著的差異 (7.7% VS. 9.0%, $P=0.528$)。

圖 3-1.指標確診到接觸者發病(半年)

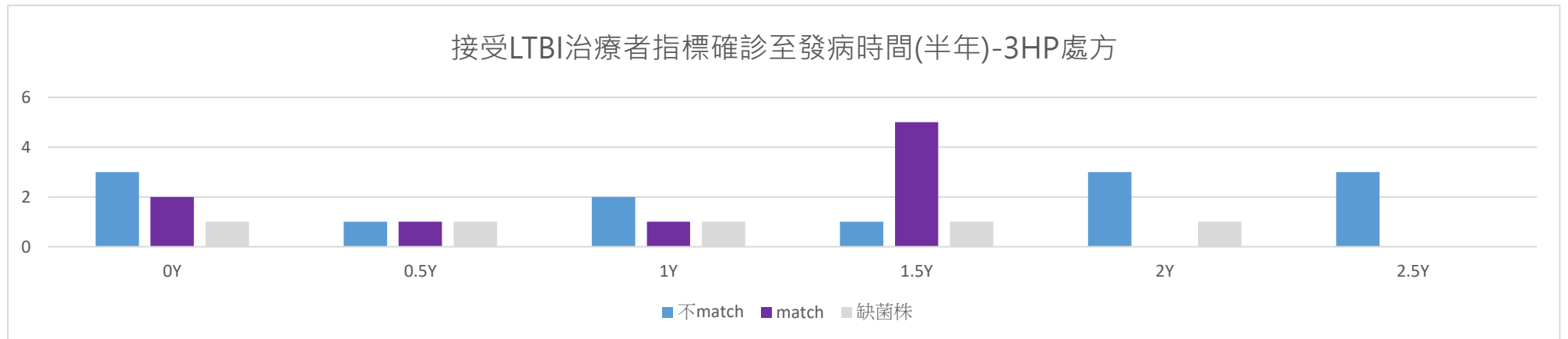
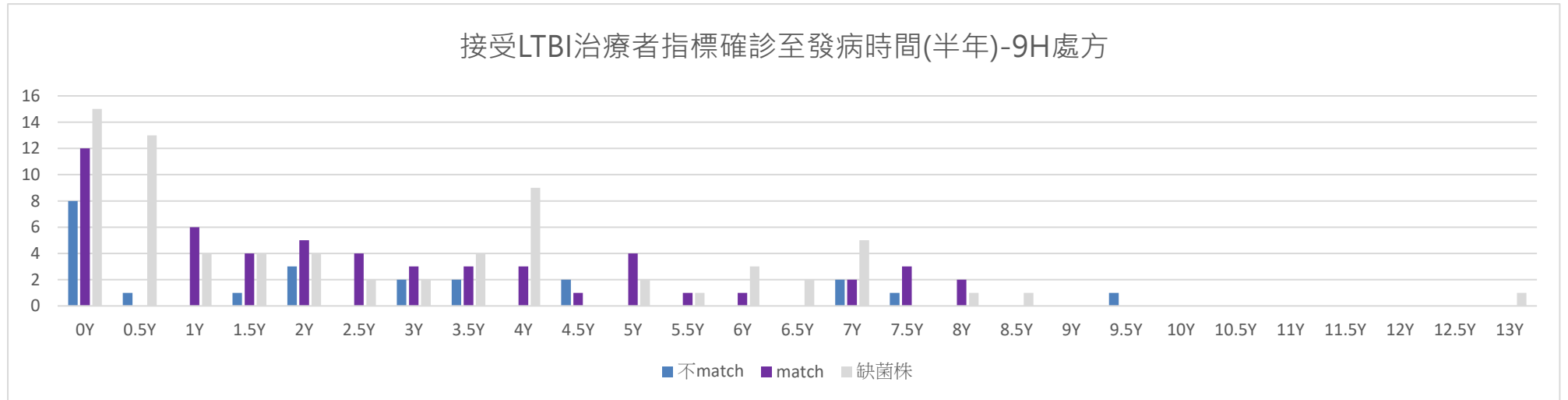


圖 3-2. 菌株取得、比對示意圖

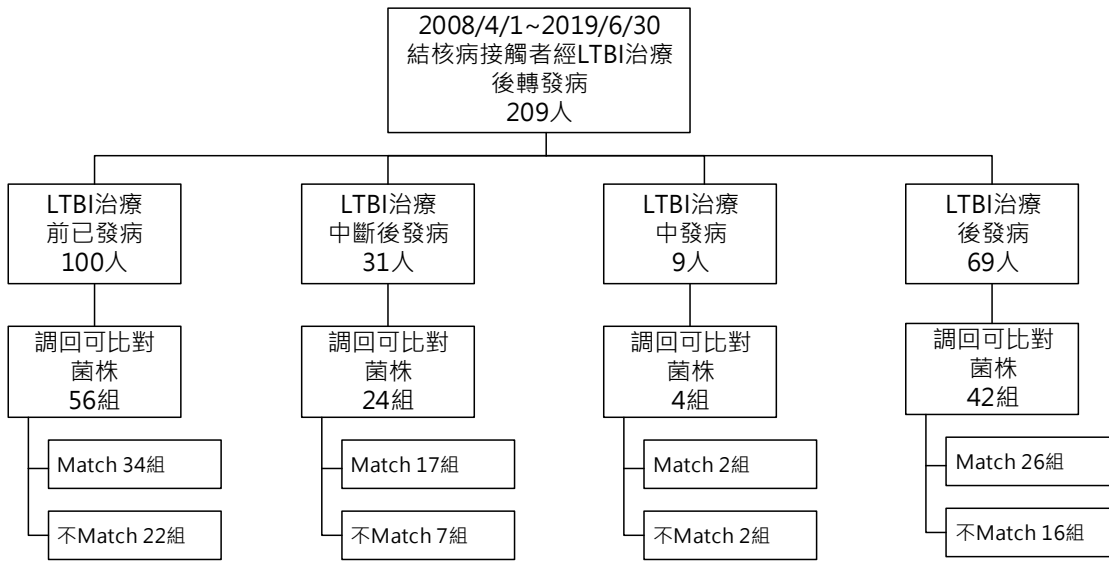


表 3-1. 2008/4-2018/12 指標確診之接觸者執行 LTBI 評估，接受治療與未接受治療分年齡

層抗藥性比較

		執行LTBI評估為LTBI		發病率		發病且MTBC(有培養陽性)		發病且有藥敏測試		發病且INH抗藥		推估INH抗藥人數		
		n	%	n	%	n	per 1000	n	per 1000	n	per 1000	n	per 1000	p_value
Total														
	no LTBI treatment	34008		576	1.69	257	7.56	237	6.97	15	0.44	16	0.48	0.333
	Enter LTBI treatment	51293		195	0.38	123	2.40	123	2.40	15	0.29	15	0.29	
														0.677
Controlling for age														
0-12														
	no LTBI treatment	6575		55	0.84	23	3.50	18	2.74	1	0.15	1	0.19	0.842
	Enter LTBI treatment	15687		47	0.30	27	1.72	27	1.72	3	0.19	3	0.19	
13-17														
	no LTBI treatment	2009		49	2.44	19	9.46	19	9.46	1	0.50	1	0.50	0.811
	Enter LTBI treatment	4580		32	0.70	14	3.06	14	3.06	3	0.66	3	0.66	
18-29														
	no LTBI treatment	6908		134	1.94	39	5.65	36	5.21	2	0.29	2	0.31	0.723
	Enter LTBI treatment	7506		34	0.45	24	3.20	24	3.20	3	0.40	3	0.40	
30-64														
	no LTBI treatment	14567		205	1.41	96	6.59	90	6.18	8	0.55	9	0.59	0.112
	Enter LTBI treatment	18333		51	0.28	33	1.80	33	1.80	3	0.16	3	0.16	
65-79														
	no LTBI treatment	2468		69	2.80	43	17.42	42	17.02	2	0.81	2	0.83	0.348
	Enter LTBI treatment	3681		18	0.49	13	3.53	13	3.53	1	0.27	1	0.27	
>80														
	no LTBI treatment	1481		64	4.32	37	24.98	32	21.61	1	0.68	1	0.78	0.573
	Enter LTBI treatment	1506		13	0.86	12	7.97	12	7.97	2	1.33	2	1.33	

註解
 1. 推估INH抗藥人數=培養陽性人數*培養陽性且有藥敏檢測比例*有藥敏檢測且INH抗藥
 2. P-value使用Fisher Exact Test 與Cochran-Mantel-Haenszel statistic for stratification analysis
 3. "per 1000"為個數/執行LTBI評估為LTBI個數*1000

在 209 確診為結核病的接觸者中，其中 144 組 (69%) 指標和接觸者都有結核菌培養陽性報告，125 位指標和接觸者的菌株皆蒐集齊備能進行比對，蒐集成功率達 87% (表 3-2)。這 126 對蒐集回來的接觸者，男:女 = 80:46，<13 歲的個案為 23 人，13-17 歲為 12 人，18-29 歲為 21 人，30-64 歲為 41 人，65-79 歲為 17 人，80 歲以上為 12 人。接觸者轉個案與 LTBI 治療的時間關聯如下 (表 3-2)：56 個案治療前發病 (44.4%)，24 位因故未完成治療之後發病 (19.0%)，4 位治療中發病 (3.2%)，42 位治療結束後發病 (33.3%)，最常見的仍然還是在治療前已經發病。不論是治療與發病的前後時間點，透過菌株比對，整體來說，接觸者發病與指標菌株配對相同為 79 人 (62.7%)，我們利用指標沒有 isoniazid 抗藥 (73 人)，但接觸者的菌株有抗藥，推估因為治療新產生 isoniazid 抗藥的估計，為 8 人 (8/73, 10.9%)。仔細看配對成功且治療前已發病的 34 位發病接觸者 (排除指標 isoniazid 抗藥則為 33 位)，因暴露 isoniazid 藥物，新產生 isoniazid 抗藥為 3 人 (3/33, 9.1%)；治療開始時未發病，但過程中發病總共 9 名，這類病人不容易培養出菌株只有 2 株 match 的菌株，其中 1 株剛好是 isoniazid 抗藥，也昭示了把活動性結核病當潛伏結核感染治療，或治療期間發病的病人，比較可能產生對治療藥物的抗藥性。倘若治療前沒有發病，治療期間亦無發病跡象，若因為其他原因停藥沒有完成，同樣有一位新增 isoniazid 抗藥 (1/12, 8.3%)。但如果是治療完成後還發病，則產生 3 位 isoniazid 抗藥病人，抗藥性約為 12%。

由於速克伏從 2016 年 4 月正式啟用，故觀察到 2019 年 6 月 27 位發病個案與使用速克伏有關 (表 3-3)，其中有 23 位已經完成病歷調閱與菌株調閱。個案數甚少但初步分析起來，男:女 = 15:8，<13 歲的個案為 1 人、18-29 歲為 2 人、30-64 歲為 14 人、65-79 歲為 2 人、

80 歲以上 4 人。表 3-4 整理了 27 位較詳細的資料，10 位治療結束後發病，已於目標二介紹，15 位個案開始治療前已發病，故治療累積劑量從一個 dose 到 12 個 doses 不等，有 6 位 (40%) 速克伏全數服完後，才認出個案已是 TB 個案。其中僅有 5 位個案與指標菌株是同一型的。有一位 CXR 非常乾淨，但因為治療前有留痰送驗證實個案與其妻的菌株是吻合的，所幸並未造成抗藥產生。另外一位則是因為公公而接檢，但個案已經肺外結核發作 (腰部 spine) 求醫中，雖領速克伏但疑似未開始服藥，痰檢體後來培養陽性且病理支持肺外結核的診斷。例外三位則是有病灶但早期沒有認出來，一位因未驗痰先診斷，另外兩位都是治療完成後才慢慢發現結核病的症狀 (467 天和 253 天後)。另外兩類個案 (治療中斷或者治療中即已發病) 個案數量過少，且皆缺乏與指標菌株吻合的個案可供分析。

速克伏治療是否有新增 RMP 抗藥雖不是此次研究的目標，但我們觀察到在 209 位接受過 LTBI 治療轉個案的接觸者，菌株有 RMP 抗藥的 4 位，這 4 位的菌株與指標恰巧均可取得，但只有一組是配對成功的，另外 3 組是不相符的。相符的這組是一位多次重覆暴露的接觸者，在 2011 年是父親的接觸者 (當年他 9 歲)，因為指標有 isoniazid 抗藥而停止 9H 的治療；但是在 2014 年又接觸他大伯的菌株是一種 low level resistance 的 RMP 抗藥突變。個案於 2016 年 (當年他 13 歲) 因高中同學暴露而再次列為接觸者，但此指標為 RMP 敏感性菌株；同年個案的父親復發再次暴露個案，個案 2017 年發病菌株為 isoniazid 敏感但 RMP 抗藥，與大伯的菌株相符，以 RMP 抗藥個案來治療完成。故此個案是未經完整有效的 LTBI 治療，雖是完整治療後產生的個案，但並非真正的治療失敗，而是因為個案重複暴露再次感染發病。另外 3 個則分別是 59 歲氣喘病史男性，電腦斷層檢查在醫院檢查已有 tree in bud 等活動性結

核病跡象，但因為接觸史換了一家醫院治療，一時不察開始速克伏治療，因臨床懷疑發病，僅暴露一個 dose 後，留痰期間改使用了 isoniazid 做預防性投藥，PCR 陽性，但其指標是 isoniazid 抗藥既不應該使用速克伏亦不應該使用 isoniazid 處方。菌株比對出乎意料之外，個案與 isoniazid 抗藥指標菌株不吻合，且有 RMP 抗藥，應該先前有未知意外暴露過的情形。

第二位與指標不相吻合的則是 74 歲男性個案，為機構住民，在室友發病後開始 9H 的 LTBI 治療之前，心臟肥大一直看不清楚左下葉與右上葉其實已經發做，個案因其他疾病在開始 9H 之前一個月，曾做肺部電腦斷層也回溯性證實個案已經發病，只是沒有被診斷。但個案發病的菌株與原指標亦不吻合，且為多重抗藥性菌株。此案亦非治療失敗，應該先前有未知的 MDRTB(國內 2008 年之後蒐集的菌株庫，沒有相吻合的菌株) 或 RR-TB (從 2016 年之後才系統性蒐集的意外暴露過的情形。第三位與指標不相吻合的亦為因接觸史而開始速克伏的長照機構住民，個案有 dementia 和 old CVA，因 2016 年底暴露中心同棟室友故於年底開始 LTBI 治療，CXR 疑似 LLL nodules，來年完成速克伏，個案指標無抗藥；但是 2019 年 3 月 因為 aspiration pneumonia 入住奇美 (mucus retention over LLL)，電腦斷層顯示 multiple nodules, 個案已經有 esophageal cancer stage IV 但是同時有 smear- culture + 的 TB，後續發現個案有 RMP 抗藥，開始使用二線藥，因為長期呼吸器 dependent poor outcome for cancer 最後死亡銷案。個案菌株與指標不同型，且有另外一位指標，待調菌株進行配對。該個案不論是先前有未知 RR-TB 的意外暴露，或者在已經發病的情況下治療，都無法預防成功。

表 3-2. 分年齡層 LTBI 治療前或 LTBI 治療中或中斷治療後發病或完成 LTBI 治療發病病人，菌株收案情形與抗藥狀況

接觸者在LTBI治療前即已發病														
	發病病人		有菌株		有菌株已調回		菌株match		新增INH抗藥		菌株不match		新增INH抗藥	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	100		63	63.0	56	88.9	34	60.7	3	8.8	22	39.3	1	4.5
<13	21	21.0	11	52.4	9	81.8	8	88.9	0	0.0	1	11.1	0	0.0
13-17	17	17.0	8	47.1	7	87.5	5	71.4	2	40.0	2	28.6	0	0.0
18-29	17	17.0	10	58.8	8	80.0	5	62.5	0	0.0	3	37.5	0	0.0
30-64	29	29.0	21	72.4	19	90.5	13	68.4	1	7.7	6	31.6	1	16.7
65-79	10	10.0	7	70.0	7	100.0	2	28.6	0	0.0	5	71.4	0	0.0
>80	6	6.0	6	100.0	6	100.0	1	16.7	0	0.0	5	83.3	0	0.0
接觸者未完成LTBI治療之後發病														
	發病病人		有菌株		有菌株已調回		菌株match		新增INH抗藥		菌株不match		新增INH抗藥	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	31		26	83.9	24	92.3	17	70.8	1	5.9	7	29.2	1	14.3
<13	10	10.0	9	90.0	8	88.9	5	62.5	1	20.0	3	37.5	0	0.0
13-17	2	2.0	0	0.0	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
18-29	5	5.0	5	100.0	5	100.0	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	-
30-64	10	10.0	8	80.0	7	87.5	5	71.4	0	0.0	2	28.6	0	0.0
65-79	3	3.0	3	100.0	3	100.0	2	66.7	0	0.0	1	33.3	1	100.0
>80	1	1.0	1	100.0	1	100.0	0	0.0	0	-	1	100.0	0	0.0
接觸者在LTBI治療過程中發病														
	發病病人		有菌株		有菌株已調回		菌株match		新增INH抗藥		菌株不match		新增INH抗藥	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	9		5	55.6	4	80.0	2	50.0	1	50.0	2	50.0	1	50.0
<13	2	2.0	0	0.0	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
13-17	1	1.0	1	100.0	0	0.0	0	-	0	-	0	-	0	-
18-29	2	2.0	1	50.0	1	100.0	1	100.0	1	100.0	0	0.0	0	-
30-64	1	1.0	1	100.0	1	100.0	0	0.0	0	-	1	100.0	0	0.0
65-79	2	2.0	1	50.0	1	100.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	-
>80	1	1.0	1	100.0	1	100.0	0	0.0	0	-	1	100.0	1	100.0
接觸者在LTBI治療完成後發病														
	發病病人		有菌株		有菌株已調回		菌株match		新增INH抗藥		菌株不match		新增INH抗藥	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Total	69		50	72.5	42	84.0	26	61.9	3	11.5	16	38.1	3	18.8
<13	12	12.0	10	83.3	6	60.0	6	100.0	2	33.3	0	0.0	0	-
13-17	11	11.0	5	45.5	5	100.0	5	100.0	0	0.0	0	0.0	0	-
18-29	11	11.0	10	90.9	7	70.0	5	71.4	1	20.0	2	28.6	1	50.0
30-64	22	22.0	15	68.2	14	93.3	6	42.9	0	0.0	8	57.1	1	12.5
65-79	8	8.0	6	75.0	6	100.0	4	66.7	0	0.0	2	33.3	0	0.0
>80	5	5.0	4	80.0	4	100.0	0	0.0	0	-	4	100.0	1	25.0

表 3-3.使用速克伏進行 LTBI 治療發病病人，菌株收案情形與抗藥狀況。

	發病病人		有菌株		有菌株已調回		菌株match		新增INH抗藥		新增RMP抗藥		菌株不match		新增INH抗藥		新增RMP抗藥	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	Total	27		24	88.9	23	96	9	39.1	0	0.0	0	0	14	60.9	1	7.1	2
接觸者在LTBI治療前即已發病	15	55.6	13	86.7	12	92	5	41.7	0	0.0	0	0	7	58.3	0	0.0	2	28.6
接觸者在LTBI中斷後發病	1	3.7	1	100.0	1	100	0	0.0	0	-	0	-	1	100.0	0	0.0	0	0.0
接觸者在LTBI治療中即已發病	1	3.7	1	100.0	1	100	0	0.0	0	-	0	-	1	100.0	1	100.0	0	0.0
接觸者在LTBI治療完成後發病	10	37.0	9	90.0	9	100	4	44.4	0	0.0	0	0	5	55.6	0	0.0	0	0.0

表 3-4.使用速克伏進行 LTBI 治療發病病人狀況。

txgroup	case	gender	age at contact	接觸者檢查的即時性 (指標確診 - X光)	LTBI治療的即時性 (建檔-開始治療)	TB at the beginning of LTBI tx	culture approved	dx by CT only	available for test matched	matched	指標 INH 抗藥	指標 RMP 抗藥	接觸者 INH 抗藥	接觸者 RMP 抗藥	親眼目睹的 3HP DOSE	新增 INH 抗藥	新增 RMP 抗藥
治療前就已經是病人	83	M	59	24	105	Y	Y	N	Y	N	Y	N	N	Y	1	N	Y
治療前就已經是病人	109	M	23	139	104	Y	N	Y	N	-	N	N	-	-	4	N	N
治療前就已經是病人	122	M	48	0	98	Y	Y	N	Y	Y	N	N	N	N	3	N	N
治療前就已經是病人	134	M	34	5	682	Y	Y	N	N	-	N	N	N	N	2	N	N
治療前就已經是病人	138	M	47	23	15	-	N	Y	N	-	N	N	-	-	12	N	N
治療前就已經是病人	140	M	21	29	126	Y	Y	N	Y	N	N	N	N	N	1	N	N
治療前就已經是病人	143	F	51	9	92	Y	Y	N	Y	Y	N	N	N	N	1	N	N
治療前就已經是病人	146	M	27	28	68	Y	Y	N	Y	N	N	N	N	N	1	N	N
治療前就已經是病人	148	M	59	62	0	Y	Y	N	Y	N	N	N	N	N	9	N	N
治療前就已經是病人	149	M	48	(5)	0	Y	Y	N	Y	Y	N	N	N	N	2	N	N
治療前就已經是病人	157	M	63	44	82	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	12	N	N
治療前就已經是病人	162	F	46	28	75	Y	Y	N	Y	Y	N	N	N	N	12	N	N
治療前就已經是病人	183	M	89	32	86	Y	Y	N	Y	N	N	N	N	N	12	N	N
治療前就已經是病人	170	M	66	45	59	Y	Y	N	Y	N	N	N	N	N	12	N	N
治療前就已經是病人	205	M	50	14	61	Y	Y	N	Y	N	N	N	N	Y	12	N	Y
治療中斷後來變成病人	139	F	81	11	76	N	Y	N	Y	N	N	N	N	N	1	N	N
治療過程中發病	145	M	82	46	51	N	Y	N	Y	N	N	N	Y(low level)	N	4	Y	N
治療完成後發病	136	M	43	15	277	N	Y	N	Y	Y	N	N	N	N	12	N	N
治療完成後發病	181	M	15	3	88	N	Y	N	Y	Y	N	N	N	N	12	N	N
治療完成後發病	151	M	64	(21)	58	N	N	N	N	-	N	N	-	-	12	N	N
治療完成後發病	161	M	32	22	113	N	Y	N	Y	N	N	N	N	N	12	N	N
治療完成後發病	176	F	43	7	47	N	Y	N	Y	Y	N	N	N	N	12	N	N
治療完成後發病	196	M	62	109	17	N	Y	N	Y	Y	N	N	N	N	12	N	N
治療完成後發病	198	F	74	27	53	N	Y	N	Y	N	N	-	-	12	-	-	
治療完成後發病	201	F	84	79	(147)	N	Y	N	Y	N	N	N	N	N	12	N	N
治療完成後發病	202	M	47	28	37	N	Y	N	Y	N	N	N	N	N	12	N	N
治療完成後發病	209	M	38	8	83	N	Y	N	Y	N	N	N	N	N	12	N	N

4.4 討論

三年期研究報告顯示，在台灣 2016 年起，進行速克伏新的 LTBI 治療方式，經過疾病管制署主導獲藥證前、上市後藥物安全監測，同時觀察到與傳統治療 9H 相當的耐受性，及較 9H 優異、高達 87%的治療完成率；經過一年以上的追蹤，完成速克伏治療發病率為 0.07%人年，與未接受治療發病率 1.19%人年，顯示速克伏治療提供 94%的保護力，治療效果與 9H 沒有統計上的差異；最後，抗藥性的監視，9H 世代沒有看到用藥或不用藥的族群有抗藥性統計顯著差異，就分子分型檢測後比較，極低的發病個案中，新增抗藥約 10.9%；速克伏世代尚未觀察到因治療產生的新增抗藥。由於台灣是僅次於美國，全球第一個以國家結核病計畫來推動速克伏的國家，我國的資料亦陸續發表在期刊中，本計畫策略性的提供三個面向的監測，對潛伏結核感染治療的政策提供堅實的基石。

4.4.1 速克伏的安全性和耐受性評估

好的潛伏結核感染治療處方(Latent TB Infection, LTBI)，必須耐受性佳 (亦即副作用少)且越短越好，因為過去的研究顯示，同樣接受治療但若是療程越短則治療完成率會越高[39,40,41]。isoniazid 是作用在結核分枝桿菌的細胞壁合成的抗生素，所以對正在分裂的細胞毒殺，是結核病史上用在 LTBI，研究最久的也幾乎等於是黃金標準的處方，一般來說使用 6-9 個月，台灣 2008 年剛開始推動兒童接觸者的 LTBI 治療處方，和後續於 2012 年增加了青年和青少年接觸者的治療，也都是以 9H 為主力[8,34]。Rifampin (RMP)則是作用在阻止蛋白質的製造來毒殺結核分枝桿菌，優點是它同時對於活躍分裂的細胞跟已經冬眠的細胞都有效，換言之，更

適合拿來治療 LTBI。單獨使用四個月的 RMP (4R)，臨床耐受性和完成率相當好，但我國部份的專家擔憂抗藥性的衍生，在台灣除了兩個高品質但非大規模臨床試驗的研究外[42, 43]，2017 年起，開始用於 isoniazid 抗藥的指標之接觸者[44]；搭配 isoniazid 使用三個月(3HR)，在歐洲也是常用的處方，在台灣目前還沒有大規模的使用經驗；或者使用 1970 年代就發現的 RMP 類的長效型 Rifapentine [17,45]，如同本研究要探討 2016 年起，由國家結核病計畫推動的，搭配高劑量 900mg isoniazid，一週一次一共 12 次的速克服速克伏。速克伏在國外的經驗以美國最多[17,46,47]，也因為都治的成本下降，被認為最經濟有效[48]，從 2011 年由美國 CDC 推薦為 12 歲以上的 LTBI 處方之後[23]，在美國已經有超過八年的經驗，台灣終於也在 2017 年中，核給了藥證，使台灣成為 Rifapentine 第二個拿到藥證的國家[49]。過去兩年，巴基斯坦和馬歇爾群島都在該藥物沒有藥證的情況下推動了大規模的 LTBI 治療計畫[50,51]，但目前兩個計畫，並沒有更多的文獻探討不同人種，該藥嚴重副作用監測的報告。

既然由國家計劃來執行速克伏的推廣，監測處方的接受度、耐受性和副作用，是必然的。本研究計劃顯示，18-64 歲的病人中，超過 7 成選擇速克伏處方。與 9H 相比，速克伏的不良反應的風險與 9H 無顯著差異 [8.8% vs. 8.3%]，但使用速克伏治療的病人因任何理由永久停藥的風險，顯著地比傳統 9H 治療來得低 [13.0% vs. 18.0%]，使用速克伏者的治療完成率顯著較高 [87.0% vs. 82.0%]。速克伏因副作用永久停藥比我們在研究介紹中提及的美國臨床試驗來得高出許多[22]，但病人比較願意接受短期處方，造就了治療完成率逼近 9 成。

此次分析速克伏副作用的 9822 人，第一名導致永久停藥的副作用仍然是類流感症狀的發燒 (2.5%)，第二名則是頭暈、癢疹及嘔吐(表 1-10)。9H 導致永久停藥的副作用，最重要的是

肝炎 (4.5%)，第二名是癢疹。速克伏治療相關的肝炎發生率約為 1.0%，速克伏發生 GPT 達正常值 5 倍以上嚴重肝炎比率顯著低於 9H [0.4% vs. 2.4% , $P < 0.001$]，速克伏因相關肝炎住院發生率為 0.05%；若包含非因肝炎住院(如因類流感住院)而實際觀察與速克伏有關之肝炎，其發生率 0.10%。減少了許多肝毒性，這是過去在成人使用 9H 時，最常碰到的永久中斷原因 [21]，也讓肝功能監測的負擔比較輕，以上的發現與美國在公共衛生大量推廣的所觀察到的情況類似 [22,47]。

4.4.2 嚴重不良反應及對高齡接觸者接受治療造成的影響

我們的研究顯示過敏造成永久停藥的發生率為 0.4%，發生率為美國研究的 2 倍[22]，當病人因過敏血管通透性增加，產生頭暈，容易跌倒 (暈厥) 或喘的情況。這類病人雖沒有造成生命危險，但對民眾和醫師的心理負擔相對大。這種嚴重的程度在過去兩篇台灣的研究[52,53]，僅有一篇樣本數足夠並觀察到過敏 (系統性藥物反應)，但無法回答過敏是針對 rifapentine 或是 isoniazid。台灣有一些本土的研究在進行中，一方面是想了解台灣人服藥後的血中濃度和藥物動力學與臨床試驗的差異在哪裡[54]，是否因為濃度偏高導致不良反應偏高？還是因為台灣人在代謝的基因上有一些單核苷酸多型性的盛行率差異[55]，造成藥物副作用偏高？罕見的副作用例如暈厥，因為我們的研究樣本數較大，發生率估計為萬分之 2~9 位。為此疾病管制署已於 2018 年將民眾服藥衛教單張更新 (附件 1)，提醒個案換姿勢要「慢慢換，扶著換」，讓服用速克伏的民眾都可以拿到，若有過敏的症狀，如何反應才能保安全無虞。此外，我們的研究結果很清楚的顯示，服用速克伏後發生嚴重不良反應的個案，若改服用 9H，六成會發生

跟速克伏副作用一樣的症狀，且發作迅速導致個案無法再繼續服用每日 300mg isoniazid，證實至少將近 6 成的過敏，可能與 isoniazid 有關，而非與 rifapentine 相關而已。台灣發表相關藥物濃度與宿主基因多型性的研究，顯示若接受速克伏後臨床發生過敏反應，是與個案服藥後 24 小時 isoniazid 濃度有關 (非 RMP 濃度)，而這個現象，與肝臟代謝 isoniazid 的酵素的基因 NAT-2 有關，經過多變項分析後，大約增加 4 倍左右的過敏反應發生率[56]。這也呼應了我們全國性的觀察，使用速克伏的感染者，8.5%無法耐受必須要永久停藥，75 歲以上比例甚至可以高達 13%，若台灣有一半的人口帶有 NAT-2 的基因多型性，那麼避免選擇使用高劑量的 isoniazid 可能是一個好方式。

雖然除了因猛爆性黃疸性肝炎死亡的個案外，目前所有速克伏副作用的個案，觀察到停藥後，嚴重不良反應均緩解，未留下長期後遺症。但台灣以高齡人口為主的結核病疫情，依照數理模式推估，除了接觸者檢查與 LTBI 治療，主動發現個案治療個案以外，除非能夠高比例的將 LTBI 感染者覆蓋 LTBI 治療，不然對於 2035 年要達成消除結核的目標 10/10 萬，是非常困難的 [57]。然而速克伏有它要面對的問題，從本研究觀察發現，速克伏與 9H 兩種處方的顯著差異是發生在 75 歲以下族群，75 歲以上的族群，在因任何原因永久中斷的比例中，是沒有達到統計顯著有意義的差別。速克伏可能是 75 歲以下族群增加治療完成的方式，卻無法讓 75 歲以上族群滿意。2019 年本團隊，針對 European Respiratory Journal 於 2018 年十月刊載一篇關於中國 50-70 歲以上老人，使用含有 rifapentine 的短期潛伏結核感染治療處方，在治療早期就發生不良反應而中止臨床試驗的文章[58]，進行回應 [59]，以分享台灣成功治療經驗為主軸，帶出計畫性執行的重要性。兩國使用不同廠牌的 rifapentine，可能也是發生偏高的

不良反應且無法忍受的原因之一。不論使用何處方，對於用藥的不適感，都會隨著年齡增加，而相對於 9H，同樣高齡的病人，速克伏短期處方的特色為完成治療率較高 (但 75 歲以上則相同)。在走向 END TB 目標的路上，能夠有一支新疫苗的開發來解決高齡病人的再發作當然是越快越好，在那之前我們能做什麼呢？在高負擔國家，愛滋感染者使用一天一次的正常劑量 isoniazid 300mg 與 Rifapentine 450-600mg 一個月(1HP)與 9H 有類似的效果，且副作用可以耐受[60]。目前 1HP 不論在國外或者國內，都有非愛滋感染者臨床試驗在進行中，若該處方的耐受性能夠比速克伏更容易接受，雖然價格會昂貴 2 倍，必定對我國 LTBI 治療的推廣有幫助。此外，2018 年發表之前 4R 的處方與 9H 的隨機分派臨床試驗 [61]，也證實與 9H 比較，4R 約可提升 15%的完治率，且副作用，肝炎等副作用都少很多，與前述的 1HP 都是未來很有潛力的治療方式。

4.4.3 速克伏不良反應與完治後發病的危險因子分析

我們知道不論是治療中因為藥物交互作用產生副作用而永久停藥，或者是治療後發病，都可能與接受 LTBI 治療當下以及未來的免疫力甚至共病有關係。倘若治療時因為其他藥物受到影響，導致其他共病治療不佳，病人的感受就是一種副作用，將導致停藥；如果病人年紀大或者是腎臟疾病，完成治療的比例偏低，已經在台灣的研究發現[62][60]；本研究的多變項分析顯示，年齡越大，女性產生不良反應的風險比較顯著，此外，糖尿病、需定血液透析慢性腎衰竭、慢性肝病、使用類固醇等共病接觸者皆較有更高的風險發生不良反應。過去本研究團隊也分析過，指標來自高風險地區(山地鄉)或者治療人數小於 100 位的醫療院所，與較高比例的

不良反應永久中斷停藥有相關。未來在發表論文時，我們會將上述危險因子整合後完整呈現。

我們在效益評估的部分，除了 LTBI 治療是明顯的保護發病的因子外，在接觸者發病可能危險因子的相關分析，調整了其他變相後，接觸者性別為男性、指標 Smear 陽性、接觸者本身有慢性肝病或使用類固醇等因子，與發病有顯著的關聯性。可見，免疫力低下，也影響到治療的療效和未來發病的機會，後者在愛滋病人的研究是非常明顯的[63]，在本研究沒有看到的原因是，同時為愛滋感染者的潛伏結核感染治療接觸者人數相當小，不論開始治療的比例和完治率都相當高[64]，發病的愛滋感染者相對很少，可能是迴歸分析沒有看到統計顯著的主要原因。

4.4.4 治療的有效性與抗藥性的產生

在使用速克伏開始後的這兩年，研究資料提供了幾個有利的證據，只要 LTBI 個案沒進行治療，隨著年齡升高發病率就會越來越高，但 13-29 歲和 80 歲以上的發病率呈現雙峰狀態，分別是每百人年 1.31 及 1.79 最高；在 LTBI 治療開始前，難免會遇到沒有辦法完全排除活動性結核的狀況；也有遇到 X 光片很清楚，但是留了三套痰培養後，長出結核分枝桿菌確診。我們知道結核病的發病過程，從感染，潛伏到發病，其實是一個過程，有人時間短暫有人時間漫長至數年，如圖 5-1 所示[65]，這類病人如果不是因為要接受 LTBI 篩檢治療，也不可能早期找出病灶，所以結論還是有利於疾病傳播的控制的，診斷的誤差是可以接受的。使用速克伏進行治療者對比於無治療者，在追蹤 1 年便已經有統計上的顯著差異且其保護力為 86%，在排除接受治療前已經有影像學或細菌學證據顯示發病的個案，保護力則提升到 94%，表示通過敏感性測試，不因為治療前是否發病而有方向性不一的問題。除此之外，本研究還發現，65 歲

以上高齡族群進行治療者對比於同年齡的無治療者保護力為 85% 依然顯著有效，可見治療效果，雖然隨年齡有下降，但各年齡層接受治療皆有良好的成效。

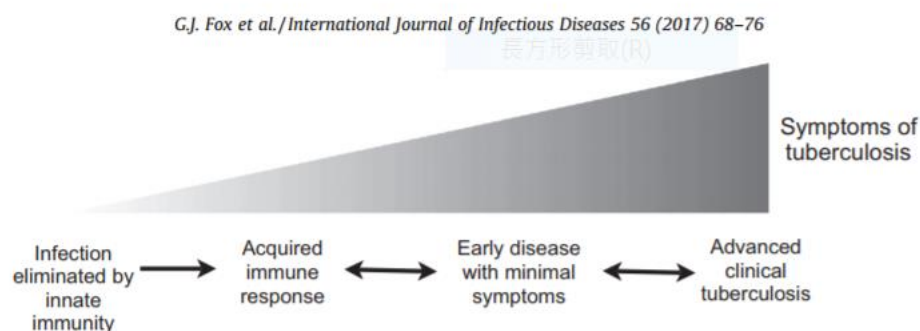


Figure 1. The spectrum from latent tuberculosis infection to disease.

接觸者接受 LTBI 治療的效果，如前所述，會因為免疫狀況而不同，但無疑的，若依照下面的國際指引[66]，走上高發病率的非接觸者優先族群皆進行 LTBI 的篩檢與治療，那麼就應該在各種族群，採取其最能接受的藥物治療及最適合的都治關懷模式，以確保 LTBI 治療既無害又有保護發病的功能。

Recommended indications for diagnosis and treatment of LTBI according to the current guidelines of NICE, WHO, CDC

	NICE	WHO	CDC
Contacts of pulmonary TB cases	○	○	○
People with HIV	○	○	○
Patients initiating anti-TNF treatment	○	○	○
Patients with radiograph consistent with old TB	-	-	○
Patients with prolonged use of corticosteroid	-	-	○
Patients with chronic kidney disease	○	-	○
Patients receiving dialysis	○	○	○
Patients preparing for organ transplantation	○	○	○
Patients with hematologic malignancy	○	-	-
Patients with head and neck cancer	-	-	○
Patients having chemotherapy	○	-	
Patients who have had a jejunioleal bypass	○	-	○
Patients who have had a gastrectomy	○	-	○
Patients with silicosis	○	○	○
Patients with diabetes	○	Not recommended	○
Healthcare workers	○	○	○
Residents and employees of high-risk congregate settings (correctional facilities, nursing homes, homeless shelters)	○	○	○
Immigrants from high TB burden countries	○	○	○
Illicit drug users	○	○	○
Excessive alcohol use	○	Not recommended	-
Underweight (10% below ideal)	-	Not recommended	○

使用 9H 治療的世代，排除掉指標為 isoniazid 抗藥的接觸者，追蹤造成 isoniazid 抗藥的比率 0.29/1000 人，跟沒有治療的那群 0.44/1000 人，沒有統計顯著差異，即便考慮到有些人沒有菌株培養可以偵測抗藥，或者可能有抗藥但是沒有送藥物敏感性測試，來推估 isoniazid 抗藥的比例，仍然沒有統計顯著差異，這也跟美國 CDC 當年的結論一樣[26]。LTBI 治療並不會顯著增加族群抗藥的風險，透過對經過治療後發病的接觸者及其指標的菌株收集，已經能夠分辨是治療之前就已經發病，亦或是治療之後失敗或再被環境中其他菌株傳染。即便本研究由 2008 年開始有 LTBI 政策起就已經逐案蒐集接觸者與指標個案配對的菌株，但兩者之間發病的時間差距越大，就越有可能調不到指標個案的菌株以至於無法比對。本研究涵蓋了 51493 接受過 LTBI 治療的菌株，發病率僅 0.38 %，成功調閱達 87%，isoniazid 抗藥僅 0.29/1000，故本研究的樣本，當屬相當具有代表性。就比例而言，雖然治療相關的發病很稀有，最大宗的發病個案是還沒治療前即已發病，換算成發生率僅 0.19%，未完成治療發病與完成治療發病次之 (19%和 33%)，在治療過程中發病的比例為 3.2%，發生率非常稀有，每萬人僅有 8 人。因 9H 治療產生的 isoniazid 抗藥性比例為 10.9%。速克伏的世代尚未觀察到因治療產生的 RMP 抗藥，這個部分也容我們繼續監測，將在 2020 後的研究計畫列為重點項目。

好的照護制度下，大規模治療 LTBI 並不會造成抗藥性的增加。但嚴格的都治關懷雖然可以確保抗藥性發生率很低，且為醫護人員所信賴[67]，但嚴格的都治關懷本身是讓 LTBI 患者對 LTBI 治療望之卻步的重要原因之一[68]。合情合理的都治關懷，例如提供雲端都治，不論是使用社交軟體或者友善的客製化都治關懷手機 app [69]，都可以增加參加 LTBI 治療的意願，同時兼顧治療期間的完整，避免抗藥性的產生。台灣應該開始治療的 LTBI 接觸者 2019 年以

83%為目標，若希望能夠再拉高治療的涵蓋率，除了優良短程處方，更多的 LTBI 觀念溝通和鬆綁較具有彈性[70]，以病人為中心的都治關懷策略是重要的。

伍、計畫重要研究成果及具體建議

5.1 結論及建議

- 使用速克伏的個案導致永久停藥的不良反應發生率 (8.5%)與使用 isoniazid 個案 (8.3%) 無差別；肝炎發生率僅 1.0%，速克伏發生 GPT 達正常值 5 倍以上嚴重肝炎比率 (0.4%)，顯著低於 9H (2.4%)。
- 因使用速克伏而產生嚴重不良反應者的機率為 0.89%，造成住院的多為類流感(0.4% 發生率)，其次為過敏(0.3%)與肝炎(0.1%)。
- 嚴重不良反應，接觸者追蹤至少 18 個月，初步的發病率比較，速克伏相較於未進行治療者提供的保護力達 86%；經過病歷比對排除掉治療前已發病個案，保護力可高達 94%；65 歲以上高齡族群保護力依然有 85%；速克伏與 isoniazid 的保護力則沒有顯著差異。
- 潛伏結核感染者除了接受治療可以減少發病，接觸者性別為男性、指標塗片陽性、接觸者本身有慢性肝病或使用類固醇等因子，與後來的發病有顯著的關聯性。
- 接觸者進行潛伏結核感染治療所產生的新增抗藥結核與未治療組兩個世代比較，並無顯著差異。於此同時，我們將這段時間經 LTBI 治療後仍然發病的個案與 2017 年結核病新案的 isoniazid 抗藥比率比對得知，兩者之間並沒有統計顯著的差異 (7.7% VS. 9.0%, $P=0.528$)。

5.2 計畫重要研究成果及具體建議

5.2.1 計畫之新發現或新發明

- Pin-Hui Lee, Pei-Chun Chan, Min-Ju Lu, You-Chieh Huang, Sheng-Nung Kao, Su-Hua Huang, Yeng-Fang Huang. Surveillance of Severe Adverse Events on Once-Weekly Rifapentine plus High-Dose Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection Treatment in Taiwan, 2016. (Poster discussion at 48th IUATLD, Gradalajara, Mexico, 20171013).
- Pei-Chun Chan, Pin-Hui Lee, Min-Ju Lu, You-Chieh Huang, Shu-Hua Huang, Yen-Fang Huang. Safety and Tolerability Report on Once-Weekly Rifapentine plus Isoniazid among Child Contacts in Taiwan. (Oral presentation at 2017 Taiwan Pediatric Association annual conference, Autumn, Kaohsiung, Taiwan 20171118).
- Pei-Chun Chan, Pin-Hui Lee, Min-Ju Lu, You-Chieh Huang, Shu-Hua Huang, Yen-Fang Huang. Safety and Tolerability for Once-Weekly Rifapentine plus Isoniazid in Taiwan. (Poster at International Congress of Chemotherapy and Infection, ICC, Taipei, Taiwan, 20171125).
- Pei-Chun Chan, Pin-Hui Lee, Min-Ju Lu, You-Chieh Huang, Shu-Hua Huang¹, Yen-Fang Huang. Anaphylaxis and Syncope related to Once-weekly Rifapentine plus High Dose Isoniazid Treatment. (Oral presentation at 2018

Annual Meeting of The Infectious Disease Society of Taiwan, Taipei, Taiwan, 20180324).

- Pei-Chun Chan, Pin-Hui Lee, Min-Ju Lu, You-Chieh Huang, Wen-Wen Chen, Chia-Chi Lee, Yen-Fang Huang. Pharmacovigilance for Public Health Utility - Safety Monitoring of New Regimen for Latent Tuberculosis Infection Treatment. (Oral presentation at 23rd Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology 2018, Taipei, Taiwan, 20181130).
- Chan PC, Lee PH, Lu MJ, Huang YC, Feng TY, Chen WW, Lee CC, Huang YF, Chiang CY. Tolerability of Rifapentine-based Regimens in the Latent Tuberculosis Infection Treatment in the Elderly. *European Respiratory Journal* 2019 53(3). pii: 1802396. doi: 10.1183/13993003.02396-2018.
- Pei-Chun Chan, Pin-Hui Lee, You-Chieh Huang, Tien-Yi Feng, Yen-Fang Huang. Effectiveness of Once-weekly Rifapentine plus High Dose Isoniazid Treatment among TB Contacts. (Oral presentation at 2019 Annual Meeting of The Infectious Disease Society of Taiwan, Taipei, Taiwan, 20190324).
- Pei-Chun Chan, Tienyi Feng, You-Chieh Huang, Shiuan-Bei Wu, Yeng-Fang Huang. The Diagnosis and Treatment Cascade of Latent Tuberculosis Infection among HIV co-infected Tuberculosis Contacts. (Poster at World conference of International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2019, Hyderabad,

India, 20191103).

5.2.2 計畫對民眾宣導之成果

- 短程潛伏結核感染治療，2016 年起多一種短程處方速克伏，治療保護力高達 94%，該處方較傳統 9H 處方的肝炎發生率為低，讓大家在潛伏結核感染治療上，多一種選擇。
- 當永久停藥的原因是過敏（發生率低僅 0.4%），是因少部分的病人血管通透性增加，產生頭暈，容易跌倒（暈厥）或喘的情況。為此疾病管制署已於 2018 年年初，將民眾服藥衛教單張更新，提醒個案換姿勢要「慢慢換，扶著換」，讓服用速克伏的民眾都可以拿到，若有過敏的症狀，如何反應才能保安全無虞。

5.2.3 計畫對醫藥衛生具體的建議

- 由沒有開始治療的 1719 位 LTBI 患者提供的理由可知，43%是拒絕開始，15%表示是醫師說不需要的，13% 因為指標有 isoniazid 抗藥，已於 2019 年將系統的下拉式選單增列 1. 擔心副作用; 2. 交通太遠或看診不方便; 3. 需要都治很麻煩不合理。並且依照可能的出現頻率高低，來當下拉式選單之優先順序（例如：拒絕要放最後）。
- 與速克伏相關的嚴重不良反應個案，有六成可能與 isoniazid 有關，而非與 rifapentine 相關而已。若是類流感症狀，則有四成可能與 isoniazid 有關，而非與 rifapentine 相關而已。高劑量的 isoniazid 國人無法耐受也許可考慮引進 1HP 或者 4R 等處方讓民眾有更多選擇，再度提高治療率。
- 速克伏永久中斷最大的原因還是副作用無法忍受，以發燒造成永久停藥為最常見

(2.5%)，罕見的副作用例如暈厥的發生率，可能介於萬分之 2~9 位，副作用及防跌等相關知識已經於 2018 年初增列於病人的 medication guide 之中，應要求廠商印製交由處方醫院發給使用者。

- 潛伏結核感染者除了接受治療可以減少發病，接觸者性別為男性、指標塗片陽性、接觸者本身有慢性肝病或使用類固醇等因子，與後來的發病有顯著的關聯性。透過公衛基層讓有上述危險因子的潛伏結核感染者，及時並確實完成治療。
- 治療是否有新增 RMP 抗藥雖不是此次研究的目標，速克伏世代尚未觀察到因治療產生的 RMP 抗藥，隨著 RMP 類藥物使用增加，持續監測 RMP 抗藥性顯得越來越重要。

陸、參考文獻

1. 衛生福利部, 我國加入 WHO2035 消除結核第一期計畫, 2015 年 5 月
2. 衛生福利部疾病管制署,臺灣潛伏結核感染 (LTBI) 治療執行計畫, 2014 年 8 月
3. Chan PC, Chiou MY, Wang KF, Yang CH, Fang CT. Engaging all TB care providers to implement isoniazid preventive therapy nationwide. *Int J Tuberc Lung Dis.*2011;11:S295-6. (Poser discussion at 42st IUATLD, Lille, 20111029)
4. World Health Organization. New action plan lays the foundation for tuberculosis elimination.
http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/tb_20101013/en/index.html
5. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908_eng.pdf?ua=1&ua=1
6. 衛生福利部疾病管制署,105 年潛伏結核感染治療政策說明,2016 年 6 月
7. Anonymous. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Care Med* 2000;161 (Supl.):S221-47.
8. 衛生福利部疾病管制署,結核病診治指引第五版, 2013 年 8 月

9. Tsai CF, Shiau MY, Chang YH, Wang YL, Huang TL, Liaw YC, Tsao SM, Yang TP, Yang SC, Lin DB. Trends of mycobacterial clinical isolates in Taiwan. Transactions of the Royal of Tropical Medicine and Hygiene.2011;105:148-52.
10. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted Tuberculin Skin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents. Pediatrics 2004;114:1175–201.
11. Chan PC, Huang YH, Lu MJ, Lee PH, Hsu CB, Wang KF, Chen CH. Evaluation of different cutoff points for QuantiFERON®-TB Gold In-Tube among tuberculosis contacts. J Microbiol Immunol Infect 2015; 48(2): S28.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection — United States, 2010. MMWR.2010;59.
<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5905.pdf>
13. 陳盟勳, 現行潛伏性結核病感染的檢驗方法：QuantiFERON 以及 T-SPOT 之差異, 衛生福利部胸腔病院衛教宣導海報, 2010 年 11 月
<http://www.ccd.mohw.gov.tw/public/knowledge/15771ea87f49487ec03d3b62076f5e75.pdf>
14. Pei-Chun Chan, Yu-Hsun Huang, Min-Ju Lu, Pin-Hui Lee, Chien-Ban Hsu, Kwei-Feng Wang, Chang-Hsun Chen. The Effectiveness of Isoniazid Preventive Therapy

in Adolescent and Adult TB Contacts - a population study (Poster discussion at 44th IUATLD, Barcelona, Spain, 20141101).

15. Pei-Chun Chan, Yu-Hsun Huang, Min-Ju Lu, Pin-Hui Lee, Chien-Ban Hsu, Kwei-Feng Wang, Chang-Hsun Chen. Risk Factors for TB among Adolescent and Young Adult Contacts. (Oral presentation at 2014 Taiwan Pediatric Association annual conference, Autumn, Kaohsiung, Taiwan 20141109)
16. Pei-Chun Chan, Yu-Hsun Huang, Min-Ju Lu, Pin-Hui Lee, Chien-Ban Hsu, Kwei-Feng Wang, Chang-Hsun Chen. Risk Predictors for Developing Tuberculosis among Adult Tuberculosis Contacts. (Poster discussion at 46th IUATLD, Capetown, South Africa, 20151205).
17. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, Hackman J, Hamilton CD, Menzies D, Kerrigan A, Weis SE, Weiner M, Wing D, Conde MB, Bozeman L, Horsburgh CR Jr, Chaisson RE; TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2155-66.
18. Kopanoff DE, Snider DE Jr, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117:991-1001.
19. Salpeter S. Fatal isoniazid-induced hepatitis: its risk during chemoprophylaxis. *West J Med* 1993;159:560-564.

20. Ni YH, Chang MH, Huang LM et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in an hyperendemic area: 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 796–800.
21. Pei-Chun Chan, Yu-Hsun Huang, Ping-hui Lee, Min-Ju Lu, Mei-Yu Chiou, Chien-Ban Hsu, Kwei-Feng Wang, Chang-Hsun Chen. Adverse events and hepatotoxicity leading to permanent discontinuation of isoniazid preventive therapy. (Oral presentation at 2014 Annual Meeting of The Infectious Disease Society of Taiwan, Taipei, Taiwan, 20140322).
22. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, Weis S, Ho C, Villarino ME. Flu-like and other systemic drug reactions among persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid or daily isoniazid for treatment of latent tuberculosis infection in the PREVENT Tuberculosis study. *Clin Infect Dis.* 2015; 61(4):527-3.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for Use of an Isoniazid-Rifapentine Regimen with Direct Observation to Treat Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection — United States, 2011. *MMWR.*2011;60. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6048a3.htm>
24. 行政院衛生福利部疾病管制署, 速克伏處方使用臨床建議 2016 年 6 月

25. Ferebee S. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. *Adv Tuberc Res.* 1970;17:28–106.
26. Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(5):744-51. Review
27. Russell DG, Barry CE, Flynn JL. Tuberculosis: what we don' t know can, and does, hurt us. *Science* 2010; 328: 852-6.
28. Lienhardt C, Raviglione M, Spigelman M, Hafner R, Jaramillo E, Hoelscher M, Zumla A, Gheuens J. New drugs for the treatment of tuberculosis: needs, challenges, promise, and prospects for the future. *J Infect Dis.* 2012;205 Suppl 2:S241-9.
29. Dietrich J, Doherty TM. Interaction of *Mycobacterium tuberculosis* with the host: consequences for vaccine development. *APMIS* 2009;117:440-57.
30. van Halsema CL, Fielding KL, Chihota VN, Russell EC, Lewis JJ, Churchyard GJ, Grant AD. Tuberculosis outcomes and drug susceptibility in individuals exposed to isoniazid preventive therapy in a high HIV prevalence setting. *AIDS.* 2010 Apr 24;24(7):1051-5.
31. Yang CY, Jou R, Chuang PC, Chang JT, Lee JJ, Huang RM. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in a family proved by genotyping. *J Formos Med Assoc.* 2007;106(10):808-14.

32. Rieder HL, Chonde MT, Myking H, Urbaniczik R, Laszlo A, Kim SJ, et al. The public health service national tuberculosis reference laboratory and the national laboratory network: minimum requirements, role and operation in a low-income country. Paris: International Union against Tuberculosis and Lung Disease; 1998.
33. Idem. Recent studies in the epidemiology of tuberculosis, based on the risk of being infected with tubercle bacilli. *Adv Tuberc Res* 1976;19:1-63.
34. Snider DE Jr. Decision analysis for isoniazid preventive therapy: take it or leave it? *Am Rev Respir Dis* 1988;137:2-4.
35. Chan PC, Shinn-Fornng Peng S, Chiou MY, Ling DL, Chang LY, Wang KF, Fang CT, Huang LM. Risk for tuberculosis in child contacts. Development and validation of a predictive score. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Jan 15;189(2):203-13.
36. 衛生福利部疾病管制署, 結核病接觸者潛伏感染治療介入成效暨安全性及抗藥性產生評估計畫, 2015 年 12 月
37. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, Weis S, Ho C, Villarino ME; Tuberculosis Trials Consortium. Flu-like and Other Systemic Drug Reactions Among Persons Receiving Weekly Rifapentine Plus Isoniazid or Daily Isoniazid for Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the PREVENT Tuberculosis Study. *Clin Infect Dis*. 2015 Aug 15;61(4):527-35.

38. Maria Elvira Balcells, et al., Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerging infectious diseases*, 2006. 12(5): p. 744-51.
39. Chan PC, Yang CH, Chang LY, Wang KF, Lu BY, Lu CY, Shao PL, Hsueh PR, Fang CT, Huang LM. Latent tuberculosis infection treatment for prison inmates: a randomised controlled trial. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012 May;16(5):633-8.
40. Anonymous. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. *Bull World Health Organ* 1982;60(4):555-64.
41. Menzies D, Dion MJ, Rabinovitch B, Mannix S, Brassard P, Schwartzman K. Treatment completion and costs of a randomized trial of rifampin for 4 months versus isoniazid for 9 months. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 Aug 15;170(4):445-9.
42. Francis F. Fountain, Elizabeth Tolley, Cary R. Chrisman and Timothy H. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection. *Chest* 2005;128;116-123.
43. Wang JY, Shu CC, Lee CH, Yu CJ, Lee LN, Yang PC. Interferon-gamma release assay and Rifampicin therapy for household contacts of tuberculosis. *J Infect* 2012 Mar;64(3):291-8.

44. 疾病管制署, 結核病防治工作手冊, 2017 年 11 月

<http://www.cdc.gov.tw/professional/list.aspx?treeid=beac9c103df952c4&nowtreeid=37e21e0a5dcdb27c>

45. Birmingham AT, Coleman AJ, Orme ML, Park BK, Pearson NJ, Short AH, Southgate PJ. Antibacterial activity in serum and urine following oral administration in man of DL473 (a cyclopentyl derivative of rifampicin) [proceedings]. Br J Clin Pharmacol 1978 Nov;6(5):455P-456P.

46. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, Nachman S, Oliveira R, Moro RN, Shang N, Goldberg SV, Sterling TR; International Maternal Pediatric and Adolescents AIDS Clinical Trials Group; Tuberculosis Trials Consortium. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. JAMA Pediatr 2015 Mar;169(3):247-55.

47. Stennis NL, Burzynski JN, Herbert C, Nilsen D, Macaraig M. Treatment for Tuberculosis Infection With 3 Months of Isoniazid and Rifapentine in New York City Health Department Clinics. Clin Infect Dis 2016 Jan 1;62(1):53-59.

48. Shepardson D, MacKenzie WR. Update on cost-effectiveness of a 12-dose regimen for latent tuberculous infection at new rifapentine prices. Int J Tuberc Lung Dis 2014 Jun;18(6):751.

49. 台灣賽諾菲公司, 賽諾菲潛伏結核感染短程處方 rifapentine 取得台灣衛生福利部上市許可, Press release 2017.
- <http://www.sanofi.com.tw/l/tw/zh/layout.jsp?scat=3B1F40D3-3D93-420F-A228-C39419E9C3D8>
50. R Brostrom, G Dugan, J Hill, Z Zachraias, C Rodriguez, A Largen, M Konelios-Langinlur. TB & leprosy free Majuro: early findings of a mass TB and leprosy screening and treatment program in the Marshall Islands. Union 2018 Hague, Netherlands 49th.
51. <https://businessmirror.com.ph/address-latent-tb-infection-solve-a-resilient-disease/>
52. Huang YW, Yang SF, Yeh YP, Tsao TC, Tsao SM. Impacts of 12-dose regimen for latent tuberculosis infection: Treatment completion rate and cost-effectiveness in Taiwan. *Medicine*. 2016 Aug;95(34):e4126.
53. Sun HY, Huang YW, Huang WC, Chang LY, Chan PC, Chuang YC, Ruan SY, Wang JY, Wang JT. Twelve-dose weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis infection: A multicentre randomised controlled trial in Taiwan. *Tuberculosis*. 2018 Jul;111:121-126.
54. J-Y Wang, Y-W Huang, L-Y Chang. Toward safe and reachable preventive therapy for latent tuberculosis infection: a multicentre randomised controlled trial in

Taiwan. Union 2018 Hague, Netherlands 49th.

55. Y-W Huang, S-F Yang, W-C Huang, W-T Yang. Evaluation and follow-up of the cause of adverse events with latent tuberculosis treatment by single nucleotide polymorphism. Union 2018 Hague, Netherlands 49th.
56. Lee MR, Huang HL, Lin SW, Cheng MH, Lin YT, Chang SY, Yan BS, Kuo CH, Lu PL, Wang JY, Chong IW. Isoniazid Concentration and NAT2 Genotype Predict Risk of Systemic Drug Reactions during 3HP for LTBI. *J Clin Med*. 2019;6;8(6). pii: E812. doi: 10.3390/jcm8060812
57. H Fu, N Arinaminpathy. Impacts of systematic screening and treatment for incident of disease and latent infection of tuberculosis in Taiwan: a model-based analysis. EP-15-243-02, World conference of International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2019, Hyderabad, India, 20191103.
58. Gao L, Zhang H, Xin H, Liu J, Pan S, Li X, Guan L, Shen F, Liu Z, Wang D, Guan X, Yan J, Li H, Feng B, Cao X, Chen Y, Cui W, Zhang Z, Ma Y, Chen X, Zhou X, Jin Q; LATENTTB-NSTM study team. Short-course regimens of rifapentine plus isoniazid to treat latent tuberculosis infection in older Chinese patients: a randomized controlled study. *Eur Respir J*. 2018 Dec 20;52(6). pii: 1801470. doi: 10.1183/13993003.01470-2018. Print 2018 Dec. PubMed PMID: 30361241.

59. Chan PC, Lee PH, Lu MJ, Huang YC, Feng TY, Chen WW, Lee CC, Huang YF, Chiang CY. Tolerability of Rifapentine-based Regimens in the Latent Tuberculosis Infection Treatment in the Elderly. *European Respiratory Journal* 2019 53(3). pii: 1802396. doi: 10.1183/13993003.02396-2018.
60. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, Benson CA, Leon-Cruz J, Mwelase N, JeanJuste MA, Lama JR, Valencia J, Omoz-Oarhe A, Supparatpinyo K, Masheto G, Mohapi L, da Silva Escada RO, Mawlana S, Banda P, Severe P, Hakim J, Kanyama C, Langat D, Moran L, Andersen J, Fletcher CV, Nuermberger E, Chaisson RE; BRIEF TB/A5279 Study Team. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019 Mar 14;380(11):1001-1011. doi: 10.1056/NEJMoa1806808. PubMed PMID: 30865794; PubMed Central PMCID: PMC6563914.
61. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med*. 2018;379(5):440-453. doi: 10.1056/NEJMoa1714283.
62. Lin SY, Chiu YW, Lu PL, Hwang SJ, Chen TC, Hsieh MH, Chen YH. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: High rates of adverse events. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018 Jun 2. pii: S1684-1182(18)30153-1.

63. Fitzgerald DW, Desvarieux M, Severe P, Joseph P, Johnson WD Jr, Pape JW. Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1-infected individuals: a randomised trial. *Lancet*. 2000 Oct 28;356(9240):1470-4.
64. P-C Chan, T-Y Feng, YC Huang, S-B Wu, Y-F Huang. The diagnosis and treatment cascade of latent tuberculosis infection among HIV co-infected tuberculosis contacts. PS -28-809-02, World conference of International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2019, Hyderabad, India, 20191103.
65. Fox GJ, Dobler CC, Marais BJ, Denholm JT. Preventive therapy for latent tuberculosis infection-the promise and the challenges. *Int J Infect Dis* 2017 Mar;56:68-76.
66. Kim HY, and Kim JS. Treatment of Latent Tuberculosis Infection and Its Clinical Efficacy. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2018; 81(1): 6–12.
67. A Musinguzi, FC Semitala, A Katamba, J Nabunje, F Welishe, JL Ssemata, MR Kanya, DW Dowdy, A Cattamanchi, AR Katahoire. Providers' perceptions on delivery of weekly, rifapentine-based tuberculosis preventive therapy in an urban HIV/AIDS clinic in Uganda. SOA-02-1020-31, World conference of International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2019, Hyderabad, India, 20191103.
68. FC Semitala, A Musinguzi, J Kadota, F Welishe, J Nabunje, 3 A Katamba, 5 MR Kanya, DD Dowdy, A Katahoire. Clients' perceptions about weekly, rifapentine-

based tuberculosis preventive therapy in an urban HIV/AIDS clinic in Uganda.

SOA-02-1019-31, World conference of International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2019, Hyderabad, India, 20191103.

69. S-H Chen, I Wang, C-C Huang, Y-J Liu, C-H Lee. Treatment adherence and patient satisfaction with electronic remote directly observed treatment and conventional in-person directly observed treatment for tuberculosis contacts with latent infection. PS -12-628-31, World conference of International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2019, Hyderabad, India, 20191103.
70. A Kanchar, S Muchuro, P Migambi, H Mabuza, K Sachdeva. T Fulfilling Commitments from the UN High Level Meeting on Tuberculosis: Programmatic Strategies for Taking Tuberculosis Preventive Treatment to Scale. SP -16-C1, World conference of International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2019, Hyderabad, India, 20191103.
71. Kunst H, Khan KS. Age-related risk of hepatotoxicity in the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:1374-1381.
72. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS et al. Flu-like and other systemic drug reactions among persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid or daily isoniazid for treatment of latent tuberculosis infection in the PREVENT tuberculosis study. *Clin*

Infect Dis 2015; 61: 527–535.2.

73. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16(11):1269-1278.
74. Fox GJ, Dobler CC, Marais BJ, Denholm JT. Preventive therapy for latent tuberculosis infection-the promise and the challenges. *Int J Infect Dis* 2017 Mar;56:68-76.

潛伏結核感染(LTBI)的 12 個劑量療程-速克伏短程治療處方用藥須知

！ 使用速克伏短程治療處方者請務必加入「都治計畫」，由關懷員關懷服下每個劑量！

您已經被診斷出潛伏結核感染

您已經被檢驗出體內有結核菌但還沒有發病，目前不會傳染他人；但如果沒有接受治療，一旦自身免疫力降低時，就可能發病而且傳染給他人。

接受潛伏結核感染治療可以消滅您體內的結核菌，預防未來發病，是您最好的選擇。

什麼是「速克伏」短程治療處方？

「速克伏」短程治療處方(下稱速克伏)指的是---

您每週服用一次 rifapentine 和 isoniazid 二種藥物，共服藥 12 週就可以完成治療的一種短程療法。

未滿 2 歲的兒童、懷孕婦女或計畫於治療期間懷孕的婦女，建議使用其他處方。

使用「速克伏」短程治療處方要配合什麼？

「速克伏」是疾病管制署公費提供的藥物，所以必須接受衛生單位關懷員親自或視訊關懷服藥。您從醫院領藥回家後，先不要自行服用，請主動與開立接觸者檢查轉介單給您之衛生單位聯繫，衛生所關懷員會收回藥物並與您討論排定後續服藥時間。每次送藥時會觀察您服藥後是否有不舒服，以確保您安全的完成治療。

若您有服用任何其他藥物(包括避孕藥)，應告訴您的醫師。速克伏處方可能會對某些藥物造成干擾，因此讓您的醫師知道您正在服用的藥物是很重要的。若您因其他疾病同時服用藥物，請務必告知該醫師，您正在接受「速克伏」短程治療處方。

Rifapentine



Isoniazid

保護您的家人及朋友免於
感染結核病 - 您應完成潛
伏結核感染治療療程！

服用速克伏的注意事項

可能的副作用

部分服藥者可能會有下列不舒服，程度不會影響日常生活，多喝水多休息，服藥後數小時應可改善。但不舒服若持續超過 2 天，請與都治關懷員聯繫，讓衛生所護理師及醫師協助您。

- 頭暈、頭痛
- 食慾不佳，或沒有食慾
- 胃不舒服、噁心或嘔吐
- 肌肉痠痛
- 無力、疲倦
- 發燒或畏寒
- 皮膚或眼白變黃
- 皮疹或搔癢
- 臉紅及寒顫
- 手腳刺痛或麻木

飲酒

服用本處方期間，每日飲酒會增加肝臟受損的風險，建議治療期間不要飲酒。

女性

- 本處方會干擾荷爾蒙避孕法(包括避孕丸、避孕環及針劑)。治療期間建議使用保險套或子宮內避孕器等方式避孕。
- 若您已經懷孕或疑似懷孕，請立刻通知您的醫師或公衛護士。

其他注意事項

- 服藥後若有頭暈現象，換姿勢(如：平躺到坐起來，或由坐而起身)請採取「慢慢換、扶著換」，以避免因不適而導致跌倒。
- Rifapentine 可能會使您的尿液、唾液、眼淚或汗水變成橘紅色，這是正常現象，為了避免在治療期間被永久染色：請勿配戴非日拋隱形眼鏡、若您有配戴假牙，儘可能在不需要使用時把假牙取出。

過敏反應

雖然發生機會很低，但如果您在療程中發現下列症狀：在每次服藥後都發生，如：呼吸喘、胸悶、冒冷汗、劇烈腹痛及嘔吐，且不適的時間逐漸縮短，或症狀持續時間逐漸延長，或覺得快要暈倒，您可能出現過敏反應，請立即向關懷員或衛生所護理師反映。



若您出現急性過敏反應，請立即回到原就診醫院並與您的醫師聯絡；如果對於治療潛伏結核感染有任何疑問，亦請諮詢您的醫師或撥打 1922。